

DIE WILSON'SCHE KRANKHEIT
(Westphal-Strümpell'sche Pseudosklerose)

Eine Übersicht über die humangenetischen
Forschungsergebnisse der Jahre 1967-1977

von
Susanne Dworak
aus
Eutin



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Humangenetik und Anthropologie
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. G. Koch)

DIE WILSON'SCHE KRANKHEIT (Westphal-Strümpell'sche Pseudosklerose)

Eine Übersicht über die humangenetischen
Forschungsergebnisse der Jahre 1967-1977

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Susanne Dworak

aus

Eutin

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. W. Kersten

Referent: Professor Dr. G. Koch

Tag der mündlichen Prüfung: 09.06.1980

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung (klinisches Bild, pathologische Anatomie) ..	1
2.	Veröffentlichungen über die Wilson'sche Krankheit in den Jahren 1967 – 1977	5
3.	Genetik der Wilson'schen Krankheit	12
3.1.	Häufigkeit	12
3.2.	Familiäres Vorkommen	14
3.2.1.	bei Geschwistern (Blutsverwandtenehen)	14
	a) in Großbritannien und China	17
	b) in Frankreich	21
	c) in Indien	25
3.2.2.	Seltene Familienbefunde	32
3.3.	Erbmodus	36
3.4.	Der pathogenetische Defekt	39
3.5.	Heterogenität	42
3.6.	Heterozygoten- und Homozygotendifferenzierung	49
3.7.	Das Coeruloplasmin (Varianten in Struktur und Serum-Spiegel)	54
4.	Genetische Beratung und Gravidität bei der Wilson'schen Krankheit	57
4.1.	Beratung in der DDR	57
4.2.	Schwangerschaft und Geburt	63
5.	Zusammenfassung	66
6.	Literaturverzeichnis (Gesamtübersicht der Jahre 1967 – 1977)	69

1. Einleitung

(klinisches Bild, pathologische Anatomie)

"Bei der Wilson'schen Krankheit (hepato-lentikuläre Degeneration) handelt es sich um ein vorwiegend in der späteren Kindheit oder der Pubertät manifest werdendes, häufig familiär auftretendes Krankheitsbild, bei dem in erster Linie das Corpus striatum, die Leber (grobknotige Leberzirrhose) und das Auge (Kayser - Fleischer-scher Kornealring) betroffen sind" (KOCH, 1966).

Die Krankheit manifestiert sich meistens im 1. oder 2. Lebensjahrzehnt, es sind aber auch Fälle mit Manifestation im Kleinkindesalter und im 4. Lebensjahrzehnt bekannt (nach KOCH, 1966).

Nach Art der klinischen Symptome und dem Alter der Patienten werden zwei Hauptformen unterschieden: die progressive hepato-lentikuläre Degeneration und die Pseudosklerose Westphal - Strümpell. Eine seltene Form des Morbus Wilson ist der sogenannte Abdominalwilson, der nur Lebersymptome zeigt und am schnellsten zum Tode führt.

Während bei der hepatolentikulären Degeneration mehr das Jugendalter betroffen ist und die Lebersymptome im Vordergrund stehen, tritt die Pseudosklerose gehäuft im 3. und 4. Lebensjahrzehnt mit vorwiegend neurologischen Symptomen auf (KUNATH und BIESOLD, 1969).

Initialsymptome sind, besonders bei Jugendlichen, psychische Veränderungen wie Reizbarkeit, Unbeständigkeit, Aggressivität, Apathie, Schläfrigkeit und damit laufendes Absinken der Schulleistungen (die Gefahr, diese Initialsymptome bei Kindern für Ungezogenheit zu halten, ist offensichtlich), Euphorie, läppisches Verhalten, Enthemmungs- und Drangerscheinungen, triebhaftes Masturbieren, Lügenhaftigkeit und Sprachstörungen, aber auch Heiserkeit, Kau-

und Schluckbeschwerden (KOCH, 1966 ; KUNATH und BIESOLD, 1969). Auch plötzliche Amenorrhoe und hämolytische Krisen (FURRER und TÖNZ, 1974) können Zeichen für Morbus Wilson sein.

Die hepatolentikuläre Degeneration und der Abdominalwilson können sich durch Erbrechen, Diarrhoen und Abdominalschmerzen ankündigen. Bei beiden Wilson-Typen kommt es unbehandelt zu grobknotiger Leberzirrhose und Hepatosplenomegalie, zu neurologischen Erscheinungen nur bei der hepatolentikulären Degeneration. Beim Abdominalwilson stehen außerdem Hochwuchs, Gynäkomastie und braun-bläuliches Hautkolorit "im Vordergrund des klinischen Bildes" (LANGE, 1971).

Bei der hepatolentikulären Degeneration entstehen, hervorgerufen durch Kupferablagerungen im Gehirn, Linsenkernveränderungen, d.h. ausgedehnte Erweichungen im Marklager im Bereich des Putamen und Pallidum (Status spongiosus) und Gliaveränderungen (Bildung sogenannter "Alzheimer Zellen"), außerdem Zysten- und Höhlenbildung (KOCH, 1966 ; MARTIN, 1968).

Die neurologischen Ausfälle zeigen sich in parkinsonoiden Symptomen wie Rigor, Tremor, Akinese und Amimie, im Verlust von Affekt- und Triebkontrolle, in Zwangshandlungen und skandierenden Sprache (LANGE, 1971). Vor dem Tode kann es zu epileptiformen oder epileptischen Anfällen und zu schweren paranoid-halluzinatorischen Psychosen kommen. Besonders bei Jugendlichen tritt unbehandelt hirnorganische Demenz auf.

Bei der Pseudosklerose, die protrahiert verläuft, sind die neurologischen Symptome ähnlich wie bei der hepatolentikulären Degeneration, die parkinsonoiden Erscheinungen treten jedoch in den Hintergrund. Stattdessen überwiegen andere extrapyramidale Symptome wie (choreiforme und torsionsdystonische) Hyperkinesen. Das Initialsymptom für diesen Wilson-Typ ist der Hand-

tremor (KUNATH und BIESOLD, 1969).

Gerade die Pseudosklerosekranken können jedoch in einem Leberkoma sterben, während die Patienten, die an der hepatolentikulären Degeneration leiden, oft keine Lebersymptome haben, so daß die Krankheit erst in der Phase der neurologischen Erscheinungen erkannt wird.

Außer Leber und Gehirn sind bei der Wilson'schen Krankheit auch häufig die Niere, das Skelett (MINDELZUN, ELKIN, SCHEINBERG und STERNLIEB, 1970) und zu 80-90 % das Auge (OKINAKA, 1961) betroffen. In der Niere kommt es zu Tubulus-schädigungen, dadurch zur Aminoazidurie, Glukosurie, Albuminurie, Hypercalciurie und Phosphaturie (MÖRL und KÜNTZEL, 1977), die Ursache für Veränderungen am Skelett sein soll (Osteoporose, pathologische Frakturen, Osteomalacie, Rachitis, Osteochondrose, Bildung von Knochenlakunen).

Bei 80-90 % der Wilson-Kranken tritt der sogenannte Kayser-Fleischer'sche Kornealring auf, eine bläulich-grünliche Kupferablagerung in der Peripherie der Descemetschen Membran. Nach STERNLIEB (1976) sind dieser Kornealring, ein erniedrigter Coeruloplasminspiegel im Serum ($< 20 \text{ mg } \%$; normal: $20 - 40 \text{ mg } \%$), eine erhöhte Kupferausscheidung im Urin ($> 100 \mu\text{g} / 24 \text{ Std.}$; Normwert: $< 30 \mu\text{g} / 24 \text{ Std.}$) und die Erhöhung des Cu-Gehalts auf $100 - 3000 \mu\text{g}$ Trockengewicht der Leber (normal: $< 50 \mu\text{g} / \text{g Leber}$) pathognomonisch für die Wilson'sche Krankheit.

Am Auge können manchmal ein sogenannter Sonnenblumenkatarakt (CAIRNS, WILLIAMS und WALSHE, 1969), innere und äußere Augenmuskelparesen und nystagmiforme Augenbewegungen auftreten.

Die Wilson'sche Krankheit wird zu den "inborn errors of meta-

bolism" gezählt (CUMINGS, 1948). Die autosomal-rezessiv vererbte Krankheit (BEARN, 1960) beruht auf einer Störung im Kupferstoffwechsel und manifestiert sich nur bei homozygoten Genträgern.

Der pathogenetische Defekt ist noch nicht vollständig bekannt. Das mit der Nahrung aufgenommene Kupfer, das bei Gesunden zu 90-95 % in das Polypeptid (α -2-Globulin) Coeruloplasmin eingebaut und durch die Niere ausgeschieden wird, lagert sich bei Wilson-Kranken in einigen Organen ab (Leber, Gehirn, Auge, Niere) und ruft dort die im vorhergehenden genannten klinischen Symptome hervor (WALTER, 1975).

Als krankheitsauslösend gelten Infektionskrankheiten, Traumen, chirurgische Eingriffe und Gestationsvorgänge (KOCH, 1966). Wegen der guten Prognose bei der Behandlung von Wilson-Kranken, besonders von präsymptomatischen Fällen, mit D-Penicillamin (Therapie: lebenslang 0,6 - 1,2 g/die) (MÖRL und KÜNTZEL, 1977) und Cu-armer Diät ist die Diagnose der Krankheit vor der klinischen Manifestation der Symptome sehr wichtig. Unbehandelt führt die Krankheit nach durchschnittlich 3-5 Jahren zum Tode. Zur Früherkennung des Morbus Wilson dienen biochemische Tests wie Kupfer-Bilanzstudien, Tests mit Radiokupfer und mit Penicillamin-induzierter Kupferausscheidung im Urin (die beiden letzteren auch zur Unterscheidung zwischen Homo- und Heterozygoten) (TAUXE, GOLDSTEIN, RANDALL und GROSS, 1968, TU, BLACKWELL, FRESH und WATTEN, 1968, O'REILLY, WEBER, POLLYCOVE und SHIPLEY, 1970, TAUXE, WILL-VONSEDER und GOLDSTEIN, 1974).

2. Veröffentlichungen über die Wilson'sche Krankheit in den Jahren 1967 - 1977

Zusammenfassende Darstellungen über die Wilson'sche Krankheit sind in den Handbuchbeiträgen, Zusammenfassungen und Monographien von: KOCH (1966), SASS-KORTSAK (1974), STERN-LIEB (1968 und 1976), MARTIN (1968), BEARN (1972), BELEKOVA (1976), BLÉHOVÁ, HEYROVSKÝ und NEBUDOVÁ (1972), BRANDT (1974), CURCIO, HERMIDA und SKORNIK (1971), FRANTZEN (1974), GAILEY und MUSHET (1969), HANSEN und ANDERSEN (1969), HOLTZMAN (1972), JAIN, CHOPRA und CHATTERJEE (1972), KUNATH und BIESOLD (1969), LANGE (1971), LOUGH und WIGLESWORTH (1976), MATUSAN, HEGEDÜS und CAREV (1974), MODIGLIANI (1969), O'REILLY (1969), PEPIN und BARRAINE (1967), PODESTA, CARCIA DADONI und MAZZEI (1968), SHIMIZU (1971), SICOT (1974), THOMSON, BARDECI und KATZ (1967), VIGG, LINGAM, SAHAY und RAO (1971) und WALSHE (1969) enthalten.

Insgesamt konnten aus dem Index Medicus, den Excerpta Medica Human Genetics, den Excerpta Medica Neurology und Neurosurgery, den Genetics Abstracts und den Literaturangaben der einzelnen Veröffentlichungen 740 Einzelarbeiten erfaßt werden.

Beobachtungen über die Wilson'sche Krankheit wurden in den Jahren 1967-1977 in folgenden Ländern veröffentlicht (die angegebenen Zahlen sind die Nummern der Veröffentlichungen im Literaturverzeichnis):

- 1) Argentinien: 6 Veröffentlichungen (111, 418, 468, 485, 486, 623)
- 2) Australien: 2 Veröffentlichungen (18, 225)
- 3) Belgien: 1 Veröffentlichung (202)
- 4) Brasilien: 3 Veröffentlichungen (60, 347, 642)
- 5) Bulgarien: 1 Veröffentlichung (62)
- 6) Chile: 2 Veröffentlichungen (175, 342)
- 7) Dänemark: 12 Veröffentlichungen (183, 236, 246, 255, 256, 278, 312, 484, 547, 549, 680, 722)
- 8) Deutschland: 89 Veröffentlichungen (1, 2, 4, 10, 26, 27, 29, 34, 47, 61, 63, 64, 65, 66, 70, 125, 155, 171, 178, 179, 193, 201, 213, 214, 227, 241, 247, 248, 253, 266, 271, 272, 273, 297, 307, 315, 321, 322, 331, 332, 333, 335, 336, 338, 339, 362, 363, 364, 370, 381, 403, 408, 412, 413, 416, 417, 419, 420, 427, 455, 476, 481, 490, 496, 504, 505, 508, 509, 515, 527, 531, 532, 568, 569, 580, 593, 594, 609, 652, 653, 661, 677, 686, 688, 691, 709, 720, 728, 731)
- 9) Frankreich: 43 Veröffentlichungen (25, 33, 52, 55, 57, 74, 89, 108, 135, 137, 150, 172, 197, 204, 205, 206, 212, 250, 260, 284, 295, 337, 385, 390, 409, 415, 434, 452, 459, 478, 479, 480, 483, 499, 500, 519, 554, 557, 585, 632, 643, 672, 727)
- 10) Großbritannien: 92 Veröffentlichungen (12, 15, 21, 32, 36, 40, 49, 69, 75, 76, 81, 90, 101, 109, 110, 123, 127, 131, 143, 145, 146, 159, 173, 187, 188, 189, 210, 211, 215, 217, 218, 230, 237, 259, 262, 263, 274, 305, 317, 346, 354, 355, 358, 394, 398, 414, 421, 426, 431, 436, 451, 453, 454, 491, 516, 535, 545,

560, 561, 566, 567, 581, 589, 599, 600, 602, 603,
614, 622, 629, 630, 635, 647, 660, 662, 663, 664,
666, 668, 669, 670, 671, 673, 674, 675, 690, 701,
716, 717, 718, 726, 733)

- 11) Indien: 9 Veröffentlichungen (20, 98, 128, 130, 296, 300,
558, 625, 650)
- 12) Irland: 1 Veröffentlichung (78)
- 13) Israel: 2 Veröffentlichungen (251, 472)
- 14) Italien: 26 Veröffentlichungen (5, 13, 44, 71, 77, 79, 80,
93, 94, 124, 136, 142, 169, 170, 199, 207, 273, 406,
407, 447, 449, 467, 469, 494, 498, 641)
- 15) Japan: 35 Veröffentlichungen (16, 19, 24, 154, 190, 191,
194, 258, 276, 289, 291, 306, 308, 310, 313, 388,
432, 456, 457, 458, 463, 512, 513, 536, 539, 540,
541, 572, 613, 620, 638, 704, 705, 706, 732)
- 16) Jugoslawien: 2 Veröffentlichungen (6, 389)
- 17) Kanada: 11 Veröffentlichungen (97, 105, 106, 176, 376, 377,
378, 543, 550, 551, 725)
- 18) Libanon: 1 Veröffentlichung (612)
- 19) Mexiko: 1 Veröffentlichung (275)
- 20) Niederlande: 15 Veröffentlichungen (48, 59, 92, 112, 121,
226, 257, 277, 367, 384, 395, 400, 441, 556, 708)
- 21) Norwegen: 3 Veröffentlichungen (3, 473, 501)
- 22) Österreich: 8 Veröffentlichungen (23, 244, 270, 526, 528,
684, 692, 694)
- 23) Peru: 1 Veröffentlichung (634)
- 24) Polen: 35 Veröffentlichungen (22, 113, 114, 115, 117, 118,
119, 120, 122, 141, 144, 265, 326, 328, 329, 368,

- 371, 410, 465, 466, 474, 493, 610, 611, 615, 616,
628, 656, 657, 658, 682, 699, 702, 703, 737)
- 25) Rumänien: 5 Veröffentlichungen (28, 100, 149, 168, 234)
- 26) Schweden: 4 Veröffentlichungen (54, 166, 492, 529)
- 27) Schweiz: 16 Veröffentlichungen (82, 99, 203, 249, 318,
319, 428, 429, 502, 533, 571, 591, 631, 636, 687, 700)
- 28) Senegal: 1 Veröffentlichung (148)
- 29) Spanien: 10 Veröffentlichungen (30, 73, 88, 102, 151, 152,
156, 232, 245, 553)
- 30) Taiwan: 1 Veröffentlichung (503)
- 31) Tschechoslowakei: 13 Veröffentlichungen (51, 116, 264,
267, 268, 311, 334, 382, 383, 507, 651, 654, 655)
- 32) Türkei: 9 Veröffentlichungen (8, 9, 435, 564, 721, 723,
724, 735, 738)
- 33) Tunesien: 1 Veröffentlichung (254)
- 34) UdSSR : 35 Veröffentlichungen (31, 38, 39, 53, 132, 133,
198, 224, 233, 239, 285, 286, 292, 293, 294, 302, 303,
304, 323, 325, 341, 348, 356, 357, 365, 369, 372, 386,
391, 534, 626, 627, 644, 645, 729)
- 35) Ungarn: 1 Veröffentlichung (301)
- 36) USA : 243 Veröffentlichungen (7, 11, 14, 17, 35, 37, 41,
42, 43, 45, 46, 50, 56, 58, 67, 68, 72, 83, 84, 85, 86,
87, 91, 95, 96, 103, 104, 107, 126, 129, 134, 138, 139,
140, 147, 153, 157, 158, 160, 161, 162, 163, 164, 165,
167, 174, 177, 180, 181, 182, 184, 185, 186, 192, 195,
196, 200, 208, 209, 216, 219, 220, 221, 222, 223, 228,
229, 231, 235, 238, 240, 242, 243, 252, 261, 269, 279,
280, 281, 282, 283, 287, 288, 290, 298, 299, 309, 314,
316, 320, 324, 327, 330, 340, 343, 344, 345, 349, 350,

351, 352, 353, 359, 360, 361, 366, 374, 375, 379, 380,
387, 392, 393, 396, 397, 399, 401, 402, 404, 405, 411,
422, 423, 424, 425, 430, 433, 437, 438, 439, 440, 442,
443, 444, 445, 446, 448, 450, 460, 461, 462, 464, 470,
471, 475, 477, 482, 487, 488, 489, 495, 497, 506, 510,
511, 514, 517, 518, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 530,
537, 538, 542, 544, 546, 548, 552, 555, 559, 562, 563,
565, 570, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 582, 583,
584, 586, 587, 588, 590, 592, 595, 596, 597, 598, 601,
604, 605, 606, 607, 608, 617, 618, 619, 621, 624, 630,
637, 639, 640, 646, 648, 649, 659, 665, 667, 676, 678,
679, 681, 683, 685, 689, 693, 695, 696, 697, 698, 707,
710, 711, 712, 713, 714, 715, 719, 730, 734, 736, 739,
740)

Zahlenmäßige Zusammenstellung der Veröffentlichungen:

1)	USA	:	243
2)	Großbritannien	:	92
3)	Deutschland	:	89
4)	Frankreich	:	43
5)	UdSSR	:	35
6)	Japan	:	35
7)	Polen	:	35
8)	Italien	:	26
9)	Schweiz	:	16
10)	Niederlande	:	15
11)	Tschechoslowakei	:	13
12)	Dänemark	:	12
13)	Kanada	:	11
14)	Spanien	:	10

15)	Türkei	:	9
16)	Indien	:	9
17)	Österreich	:	8
18)	Argentinien	:	6
19)	Rumänien	:	5
20)	Schweden	:	4
21)	Norwegen	:	3
22)	Brasilien	:	3
23)	Australien	:	2
24)	Chile	:	2
25)	Jugoslawien	:	2
26)	Israel	:	2
27)	Belgien	:	1
28)	Bulgarien	:	1
29)	Inland	:	1
30)	Libanon	:	1
31)	Mexiko	:	1
32)	Peru	:	1
33)	Senegal	:	1
34)	Tunesien	:	1
35)	Ungarn	:	1
36)	Taiwan	:	1

An der Zusammenstellung der Veröffentlichungen und Beobachtungen aus den Jahren 1967 - 1977 wird deutlich, daß die Wilson'sche Krankheit bei allen Rassen beobachtet wird, jedoch in unterschiedlicher Häufigkeit. Die meisten der angeführten Veröffentlichungen stammen aus den USA, Großbritannien, Deutschland, Frankreich, der UdSSR, Polen, Japan und Italien. Aus den südamerikanischen Ländern, aus Südosteuropa, den Ländern des vorderen und mitt-

leren Orients, Australien, Kanada, Afrika und den kleineren europäischen Ländern wie der Schweiz, den Niederlanden, der Tschechoslowakei, Spanien, den skandinavischen Ländern, Österreich, Belgien und Irland liegen nur einzelne Veröffentlichungen vor. Arbeiten aus China werden in den Zentralblättern nicht referiert.

3. Genetik der Wilson'schen Krankheit

3.1. Häufigkeit der Wilson'schen Krankheit

Ergebnisse populationsgenetischer und demographischer Untersuchungen über die Häufigkeit der Wilson'schen Krankheit in Durchschnittsbevölkerungen sind in den Veröffentlichungen von ARIMA und SANO (1968), STERNLIEB und SCHEINBERG (1968), BIESOLD und KUNATH (1969), TSCHUMI, COLOMBO und MOSER (1973), SASS-KORTSAK (1974), BACHMANN, LÖSSNER, BIESOLD, GÜNTHER, DIESSNER und EICHNER (1975), STERNLIEB (1976) und MÖRL und KÜNTZEL (1977) enthalten.

"Der Morbus Wilson ist heute nicht mehr zu den sehr seltenen Erkrankungen zu zählen" (BIESOLD und KUNATH, 1969). SASS-KORTSAK schreibt 1974 : "At present we do not have sufficient data upon which to base the calculation of the frequency of the gene (or genes) responsible for Wilson's disease in the general population or a segment of the population. Estimates for the frequency of the disease range from 1/250 000 to 1/1 000 000" und "The disease, and thus the abnormal gene, is certainly widely distributed throughout the world. It has been reported from all parts of Europe, in negroes, Indians, Chinese, Japanese, Malays and Eskimos (BOUDIN and PEPIN, 1958)."

STERNLIEB und SCHEINBERG (1968) und STERNLIEB (1976) schätzen die Häufigkeit der Krankheit in den USA auf 1/100 000 - 200 000 . Die Genfrequenz wird mit 1/200 angegeben.

ARIMA und SANO (1968) ermittelten in der japanischen Bevölkerung eine Genfrequenz von $3,3 \times 10^{-3}$ - $6,6 \times 10^{-3}$ ($\hat{=}$ $\approx$ 1/200) bei Auftreten der Krankheit in ganz Japan. Bei der auf Mikura

Island isoliert lebenden Bevölkerung nehmen sie eine Genfrequenz von 1/100 an.



Fig. 7. Geographical distribution of families with Wilson's disease in Japan (123 families).

Abb. 1 : aus ARIMA und SANO : Genetic studies of Wilson's disease in Japan. Birth Def. Orig. Art. Ser. 4 (1968) 54-59

In der Schweiz hatten TSCHUMI, COLOMBO und MOSER (1973) bei ihren Untersuchungen ähnliche Ergebnisse. Die von ihnen ermittelte Frequenz war $22 : 10^6$, die Verfasser nehmen jedoch eine weit größere Häufigkeit für die Krankheit an ($\approx 1 : 45\,000$; die Genfrequenz wäre dann $\approx 1 : 200$), die ungefähr den Ergebnissen von ARIMA und SANO (1968) und STERNLIEB und SCHEINBERG (1968) entspräche. WALSHE berichtet 1975 : "Wilson's disease is not as rare as is commonly believed. If BEARN's estimate of 1 in 1,000,000 were correct there should be only 1 case in the U.K. each year; I have seen nine in the first seven months of 1975."

1974 sind in der DDR 64 Familien mit 55 Wilson-Kranken bekannt; als verstorben bekannt sind 1974 32, als heterozygot 89 Eltern und Kinder der Patienten (BACHMANN, LÖSSNER, BIESOLD, GÜNTHER, DIESSNER und EICHNER, 1975). DASTUR, MANGHANI und WADIA (1968) berichten von 18 indischen Familien mit 25 Wilson-Patienten und 105 Geschwistern. Wie auch im Handbuchbeitrag von KOCH (1966) beschrieben, tritt die Krankheit häufiger bei Männern auf. Auch BEARN (1960, 1972) und DASTUR, MANGHANI und WADIA (1968) hatten dieses Ergebnis in ihren Untersuchungen. 1973 kamen TSCHUMI, COLOMBO und MOSER zu dem Ergebnis, daß in den von ihnen untersuchten Familien die männlichen Patienten in der Mehrzahl waren. Die Ergebnisse sind statistisch jedoch nicht signifikant. ARIMA und SANO (1968) stellten keine unterschiedliche Erkrankungshäufigkeit bei Männern und Frauen fest.

3.2. Familiäres Vorkommen

"The familial occurrence of this disease was well documented in WILSON's (1912) original description, although he did not consider the disease inherited" (SASS - KORTSAK, 1974).

Nach der Zusammenstellung von ANDRÉ und VAN BOGAERT kommt die Wilson'sche Krankheit in 55 % familiär vor (KOCH, 1966).

3.2.1. bei Geschwistern (Blutsverwandtenehen)

Die bis 1966 veröffentlichten Beobachtungen über das Auftreten von Wilson'scher Krankheit bei Geschwistern sind bei KOCH (1966) zusammenfassend dargestellt. Schon frühere genetische Unter-

suchungen (KEHRER 1930 ; STADLER 1939, ANDRÉ und VAN BOGAERT 1950, MATTHEWS 1952) zeigten, daß Wilson - Patienten bei Geschwistern gehäuft vorkommen und eine hohe Rate von Blutsverwandtenehen in der Eltern generation der Patienten besteht. Wie TSCHUMI, COLOMBO und MOSER (1973) meinen, genügt auch die Herkunft der Eltern aus Gegenden, in der früher die Inzucht verbreitet war, um die Häufigkeit der Krankheit bei Geschwistern zu erhöhen. In der Hälfte der von ARIMA und SANO (1968) untersuchten Patienten waren die Eltern Blutsverwandte. Es stellte sich heraus, daß bei Patienten, deren Eltern blutsverwandt waren, die Krankheit sich früher als bei anderen Patienten manifestierte.

TABLE II
Age at Onset and
Consanguineous Marriage of Parents

	Number of Patients	Range	Mean
Consanguineous			
a) Proved	70	4-37 yrs.	10.8 yrs.
b) Probable	31	5-41 yrs.	10.6 yrs.
Nonconsanguineous			
c) Proved	62	6-35 yrs.	13.0 yrs.
d) Probable	21	7-23 yrs.	10.7 yrs.
a) - c) = 2.24 ± 0.35 ($p < 0.01$)			

Abb. 2 : aus ARIMA und SANO : Genetic studies of Wilson's disease in Japan. Birth Def. Orig. Art. Ser. 4 (1968) 54-59

Außerdem kamen ARIMA und SANO (1968) in Japan zu folgenden Ergebnissen und Vermutungen: "..., the incidence of consanguineous marriage among the parents of patients with an autosomal recessive disorder tends to be higher when the frequency of the abnormal gene is low and the incidence of consanguineous marriage in the general population is high. It has been estimated that the frequency of cousin marriages in the general population in Japan is 2 to 5 percent in large cities; 4 to 10 in small cities; 6 to 16 in rural areas. In our series, the lower incidence of cousin marriages among the parents of patients with Wilson's disease from large cities have been caused by the lower incidence of cousin marriages in the general urban population. On the other hand, the relatively lower frequency of cousin marriages among the parents of patients in rural areas might indicate a higher frequency of the abnormal gene in these areas. It is assumed that the frequency of the gene in some rural areas in Japan is 0,01 or more as shown in Mikura Island."

TABLE III
Frequency of Consanguineous Marriage
of Parents (120 Families)

	Population			
	Urban		Rural	Total
	>100,000	<100,000		
First cousin	9	14	18	41
Second cousin	3	1	4	8
Other consang.	2	1	6	9
No consang.	28	7	27	62
Total	42	23	55	120

Abb. 3 : aus ARIMA und SANO : Genetic studies of Wilson's disease in Japan. Birth Def. Orig. Art. Ser. 4 (1968) 54-59

Nach TSCHUMI, COLOMBO und MOSER (1973) ist die Konsanguinitätsrate oft recht hoch: 40 % . COX, FRASER und SASS - KORTSAK (1972) erwähnen die Unterschiedlichkeit der Konsanguinitätsraten in verschiedenen Ländern (New York, Japan, England). Bei den Patienten ihrer Untersuchungen lag die Konsanguinitätsrate bei 10,7 %, ähnlich den englischen Ergebnissen. DASTUR, MANGHANI und WADIA (1968) fanden bei der Untersuchung von 18 indischen Familien eine Konsanguinitätsrate von 27,7 %. Die Autoren nehmen an, daß die von ihnen ermittelte Konsanguinitätsrate deshalb so niedrig ist, weil ihr Patientengut im Verhältnis zu der großen und verschiedenartigen indischen Bevölkerung zahlenmäßig zu gering war, um die Genfrequenz schätzen zu können. DASTUR, MANGHANI und WADIA (1968) stellten folgende Vermutung auf: "This low rate may indicate that isolated, unrelated families may harbor defective genes for the recessive trait of Wilson's disease."

a) STRICKLAND, FROMMER, LEU, POLLARD, SHERLOCK und CUMINGS (1973) führten Untersuchungen bei einem Patientengut von 200 chinesischen und 70 britischen Patienten durch. Bei einigen Familien waren 3 und mehr Fälle mit Wilson'scher Krankheit unter den Geschwistern. Zwei chinesische und zwei britische Familien sollen als Beispiele für das Auftreten von Wilson'scher Krankheit bei Geschwistern dienen.

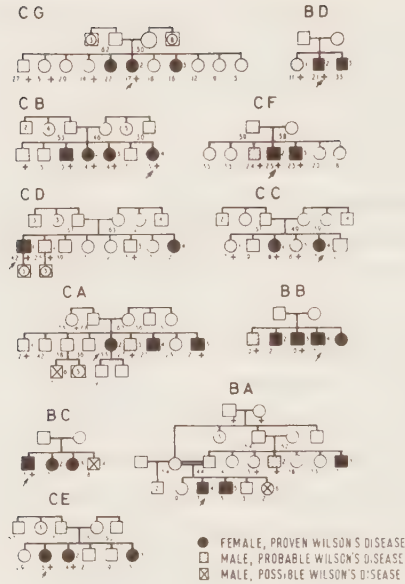


FIG. 4. Pedigree of 11 British (B) and Chinese (C) families with three or more cases of Wilson's disease. Number in box and/or circle represents number of siblings. Number below box (male) or circle (female) is the age of the subject. Cross (—) signifies the subject is dead. Number to the right of circle or box is the case number used in Tables 1 and 2, in the Appendix, and elsewhere in the text. Arrow shows index case.

Abb. 4 : aus STRICKLAND, FROMMER, LEU, POLLARD, SHERLOCK und CUMINGS: Wilson's disease in the United Kingdom and Taiwan. Quart. J. Med., New Ser. 42 (1973) 619-638

"Chinese series

CA family. CA-1 died with jaundice, ascites, and haematemesis at age 24. CA-2, the older of two sisters, had a mild hand tremor and slurred speech at age 16. Her symptoms were slowly progressive and at age 29 she had multiple neurological findings,

ascites, and oedema. Cirrhosis was documented by liver biopsy. She has received 57 months of penicillamine therapy and is asymptomatic, although splenomegaly persists. CA-3 died at age 27 following three years of progressive neurological (tremor, dysarthria) and hepatic (ascites) symptoms. CA-4, although asymptomatic, had biochemical findings of Wilson's disease and K-F rings at age 23. He refused treatment until four years later after hand tremor and dysarthria appeared. CA-5, also asymptomatic, was diagnosed at age 18. Like his sister, he had a very large spleen. He received penicillamine prophylaxis, but at age 20 developed pneumococcal pneumonia and died. CA-6, a 17-year-old nephew, is a possible case of Wilson's disease. Although asymptomatic, his caeruloplasmin is reduced (0,098 Ravin units) and his urinary copper excretion is elevated ($110 \mu\text{g/d}$). He had a normal physical examination (no K-F rings) with normal renal and liver function tests, except for a slight prolongation of the prothrombin time. Radio-isotopic studies with ^{67}Cu demonstrated prolonged biological turnover, diminished hepatic discharge, and reduced faecal excretion of ^{67}Cu .

This is a predominantly male-affected family with late onset of symptoms. The 17-year-old nephew has Wilson's disease, but could be heterozygous for the gene.

CB family. CB-1 had the onset of multiple neurological symptoms, abdominal distension, and arthralgias at the age of seven. Three years before he had a febrile illness associated with jaundice. When seen at age 12, he was emaciated and bedridden. One week after admission to hospital he was discharged to home against medical advice where he died one month later. CB-2 had the onset of a similar symptom complex at age 11. Her spleen

was also palpable. She died of progressive neurological symptoms associated with jaundice at age 14. CB-3 had a similar illness with onset at age nine, with death from progressive neurological symptoms, jaundice, coma, and fever at age 14. CB-4, the youngest, had 'hepatitis' at age five, followed by a progression of neurological symptoms, commencing at age eight. These cleared initially with penicillamine therapy, but she refused treatment and was only seen again in a terminal state at age 14. This family is a predominantly female-affected one, with all three females affected as compared with one of four males. A similar symptomology is noted in each, with all four dying at an early age with severe neurological symptoms, fever, coma, and terminal liver failure from cirrhosis. Two (CB-1 and CB-4) probably had episodes of haemolysis with jaundice two or three years before the progressive neurological symptoms began. CB-1, the only male case in all the predominantly female-affected Chinese families, had the earliest onset of symptoms of all the Chinese males."

"British series

BB family. BB-1 died at age 10 with ascites. Autopsy showed cirrhosis, thought to be post-hepatic. BB-2, although asymptomatic, had biochemical findings typical of Wilson's disease at age 17. He has taken penicillamine prophylaxis for six years and remains asymptomatic. BB-3 died at age 10 of cirrhosis. Caeruloplasmin was slightly reduced but serum copper was elevated. However, a rubeanic acid stain on his cirrhotic liver at autopsy demonstrated increased copper concentration. BB-4 and BB-5 are asymptomatic younger brother and sister diagnosed as having Wilson's disease at age six. BB-5, at age two, had had normal levels of serum, urinary and hepatic copper, and only a slightly

reduced caeruloplasmin level. Both remain asymptomatic after 7 1/2 and three years of penicillamine therapy.

This family has all five siblings affected, four of whom are males. Cases BB-3 and BB-5 illustrate some of the problems encountered in diagnosing Wilson's disease.

BC family. BC-1 died of hepatic failure with jaundice and ascites from cirrhosis at age 13. He had recurrent episodes of haemolytic anaemia from age 12 (Case 1 of MCINTYRE, CLINK, LEVI, CUMINGS and SHERLOCK, 1967). He did not improve with 0,9 g of penicillamine per day for four months. BC-2 and BC-3, both asymptomatic and without KF-rings, had the diagnosis of Wilson's disease established at ages 11 and five respectively, and are doing well nearly eight years later on penicillamine prophylaxis. BC-4, an eight-year-old male, has slight elevations in urine (70 $\mu\text{g}/\text{d}$) and hepatic (122 $\mu\text{g}/\text{g}$ of dry tissue) copper, but at present must be considered a heterozygote.

The symptomatic BC-1 is well documented as having haemolytic anaemia. He did not respond to penicillamine therapy and available data is not diagnostic for, nor sufficient to rule out, RTA .

BC-4, a possible case of Wilson's disease, demonstrates some of the difficulties in separating the homozygote from the heterozygote and strengthens the case for prolonged and repeated evaluation."

b) SINGER, SICHEL, TYANO und KAMMERER (1967) untersuchten eine französische Familie mit 3 an der Wilson'schen Krankheit leidenden Geschwistern.

1. Die Familie V.

Bei Untersuchung des Stammbaums stellte sich heraus, daß die Krankheit durch die väterliche Linie übertragen worden war, auf

der mütterlichen Seite gab es keine Fälle mit hepatolentikulärer Degeneration. In beiden Familien waren keine Ehen zwischen Blutsverwandten. Der Vater, holländischer Herkunft, und die Mutter, aus Lothringen stammend, sind nicht verwandt.

Auf der väterlichen Seite ist der 70 Jahre alte Großvater organisch und psychisch gesund. Die Großmutter ist mit 42 Jahren an einer nicht aufgeklärten Hauterkrankung gestorben. Die Familie deutete "une atteinte viscérale" an. SINGER, SICHEL, TYANO und KAMMERER (1967) vermuten, daß es sich bei der Hauterkrankung um ein bei der Westphal - Strümpellschen Krankheit auftretendes Phänomen handelte.

Der Vater hat äußerlich keine Anzeichen für die Krankheit, bei ihm wurde jedoch ein erhöhter Cu-Spiegel in der Augenvorderkammer (40 γ) gemessen.

Von den 7 Kindern der Familie sind 3 besonders betroffen.

1. Marie-José, mit 21 Jahren in Demenz gestorben
2. Lucienne, 19 Jahre alt
3. Michel, 10 Jahre alt

Ein 16-jähriger Bruder scheint gesund zu sein. Für die 3 anderen Kinder (9 Jahre, 7 Jahre, 10 Monate alt) ist die Prognose ungünstig, die biologischen Untersuchungen waren jedoch negativ.

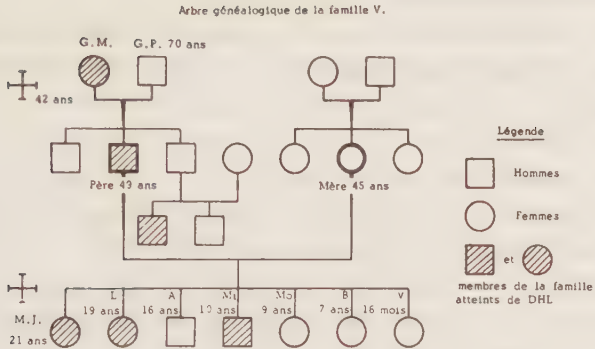


Abb. 5 : aus SINGER, SICHEL, TYANO und KAMMERER : Etude des troubles psychiatriques dans un cas familial de maladie de Wilson.
Ann. Med. psychol. (Paris) 125 (1967) 276-282

2. Beschreibung der 3 Wilson-Kranken (nach SINGER, SICHEL, TYANO und KAMMERER (1967)

a) Marie-José

Mit 15 1/2 Jahren (1960) war sie zum ersten Mal in der psychiatrischen Klinik. Seit dem 14. Lebensjahr traten bei ihr motorische Störungen wie Sprachstörungen und choreiforme Bewegungen auf, später Reizbarkeit, psychomotorische Unbeständigkeit und eine primäre Amenorrhoe. Der Kayser-Fleischer'sche Kornealring wurde bei ihr festgestellt.

Ihre biologischen Untersuchungsergebnisse waren: Serum-Cu 84 γ % (normal 116 γ %), davon freies Cu 15 γ % (normal 7 γ %) und Globulin gebundenes Cu 69 γ % (normal 93 γ %).

Bei ihrem ersten Krankenhausaufenthalt wurde Hysterie beobachtet (Agitationsstörungen und Angst vor der Krankheit). Ihr I.Q. war 106. Marie- José war eine schwierige, leicht verletzliche Patientin.

Während der nächsten Krankenhausaufenthalte entwickelte sich eine schizophreneartige Verhaltensweise mit Stereotypie in Sprache und Gestik. Die Sprachschwierigkeiten verstärkten sich so sehr, daß die Patientin sich kaum noch verständlich machen konnte. Weil sie Angst vor Unheilbarkeit und das Gefühl hatte, auf ihre Umwelt wegen ihrer Grimassen und unkontrollierten Bewegungen lächerlich zu wirken, traten bei ihr Depressionen und Suizidgedanken auf. Aggressivität gegenüber Eltern und Schwestern machte das Leben in der Familie unmöglich. 1963 kam Marie- José in eine psychiatrische Klinik, wo sie 1965 mit 21 Jahren in einem Zustand starker Demenz und Kachexie starb.

b) Lucienne

Die Patientin kam 1966 zum ersten Mal in eine Klinik. Beim Auftreten der ersten Krankheitszeichen hatte sie große Angst bekommen, die gleiche Krankheit wie ihre Schwester Marie- José zu haben. Ein Zittern bei Willkürbewegungen, Dysarthrie und psychische Störungen waren bei Lucienne zu beobachten. Die Diagnose wurde durch das Auftreten des Kayser- Fleischer Ringes und verschiedene biologische Werte wie erniedrigter Coeruloplasminspiegel und Erhöhung der Cu- Ausscheidung im Urin bestätigt. Die Behandlung mit Penicillamin konnte eine Einweisung in eine psychiatrische Klinik nicht verhindern. Ihr I.Q. war 115. Lucienne unternahm zwei Fluchtversuche, einmal nach Holland. Danach verschlimmerten sich ihre psychischen Störungen. Sie wurde aggressiv, colerisch gegenüber Klassenkameraden und fiel durch intensive sexuelle Betätigung auf. Mit 13 1/2 Jahren begannen ihre

sexuellen "Abenteuer". Sie erkrankte an Syphilis. Bei ihr diagnostizierte perverse Tendenzen wurden bestätigt, als sie sich auf einem weiteren Fluchtversuch prostituierte und Diebstahl beging. Sie wurde in eine psychiatrische Klinik eingewiesen.

c) Michel

Das 4. Kind der Familie leidet an einer hepatischen Form der Wilson'schen Krankheit. 1966 traten die ersten klinischen Symptome auf wie Abdominalschmerzen, ein Subikterus und Hepatomegalie. Die Leberwerte sind pathologisch verändert, und es besteht eine schwere Anämie. Michel hat Schwierigkeiten in der Schule und zeigt ein verborgenes depressives Syndrom, das sich in dem Gefühl, unfähig zu sein, "de n'être pas comme les autres", in Angst vor Unheilbarkeit und in Selbstmordgedanken äußert. Michel ist debil (I.Q. : 77), sein Intelligenzzustand verschlechtert sich sogar noch.

[SINGER, SICHEL, TYANO und KAMMERER (1967) machen sich in ihrer Diskussion im Anschluß an die Fallbeschreibung interessante Gedanken über "le caractère réactionell des troubles". Siehe ihre Veröffentlichung "Etudes des troubles psychiatriques dans un cas familial de maladie de Wilson" (1967)].

c) Von DASTUR, MANGHANI und WADIA (1968) stammt die erste zusammenfassende Darstellung über die Wilson'sche Krankheit in Indien. Die Verfasser untersuchten 16 Familien mit 23 Patienten und 37 gesunden Geschwistern und Eltern. Über die Herkunft, Rasse und Religion der Patienten wird gesagt: "Most of the patients were from Bombay but originally had come from different parts of India. Five families were from Maharashtra, 3 from Gujarat (1 from Kutch), 3 from Madras, 1 from Rajas-

than, 1 from Sind (Pakistan), 1 from Uttar Pradesh, and 1 from Mysore (Karwar); 1 family had originated in Iran but two generations had lived in Bombay.

Most of the racial and religious groups of India were represented. There were 12 Hindu families of different castes, 3 Mohammedan families, and 1 Irani Zoroastrian family. Of the Hindu families, 3 from Maharashtrian Brahmins, 2 were Tamil Brahmins, and 1 was Konkani Brahmin (Saraswat). All 3 Gujarati families and 1 Tamil family were Banias, and the 1 Parsi Zoroastrian family was not of the priest class. None of the 3 Muslim families lived in Bombay and all appeared to belong to a true Islamic stock."

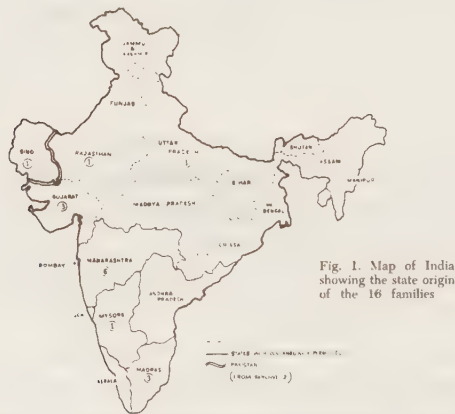


Abb. 6 : aus DASTUR, MANGHANI und WADIA:
Wilson's disease in India. I. Geogra-
phic, genetic, and clinical aspects in
16 families.
Neurol. 18 (1968) 21-31

In nur drei Familien wurde eine Blutsverwandtenehe zwischen Cousin und Cousine 1. Grades entdeckt, in einer Familie eine Heirat zwischen Cousin und Cousine 2. Grades. Die Konsanguinitätsrate beträgt also 25 %. Die niedrige Blutsverwandtenehenrate führen DASTUR, MANGHANI und WADIA (1968) auf die geringe Anzahl an untersuchten Patienten im Verhältnis zur großen, verschiedenartigen Bevölkerung Indiens zurück, wodurch es nicht möglich war, die Genfrequenz zu schätzen.

Auffällig war folgendes: "Two of these 4 families were Mohammedian, 1 was Saraswat Brahmin, and 1 was Zoroastrian, all of which permit consanguinity" (DASTUR, MANGHANI und WADIA, 1968).

DASTUR, MANGHANI und WADIA (1968) untersuchten das Verhältnis von erkrankten zu nicht erkrankten Geschwistern für alle Familien. Das Verhältnis betrug 1 : 3,3 und sogar 1 : 2,66 , wenn man die als sehr wahrscheinlich krank angesehenen Geschwister mit zu den Patienten zählte. Die Autoren stellten fest: "Both ratios are close to the expected ratio (1 : 3) of affected to unaffected sibs in errors of metabolism inherited as mendelian recessive traits."

Unter den 99 Geschwistern der 16 Familien waren 23 Wilson-Patienten, 4 Geschwister mit Angaben von Eltern und Hausärzten über Leber- und neurologische Symptome, die sehr wahrscheinlich auch den Morbus Wilson hatten, 18 Geschwister mit durchgemachter Leberkrankheit und 54 Geschwister, die sehr wahrscheinlich gesund waren.

Die Eltern und Großeltern der Patienten waren alle gesund. Über Befallsalter, Verlauf der Krankheit und Symptome heißt es bei DASTUR, MANGHANI und WADIA (1968) : "The age at onset in 20 of our 23 patients was between 5 and 15 years. Seventeen patients had neurological abnormalities, generally progressive,

some time or other during the course of the disease. Three patients presented with predominantly hepatic disease.

In a high proportion of patients - 8 of the 23 - osseomuscular signs and frank rickets or renal rickets predominated. Age at onset was later and progression of disease was slower in these patients, and the genetic implications are discussed."

Zu den neurologischen Initialsymptomen zählten Bewegungsstörungen, besonders beim Gehen, ungewollte Bewegungen, geistige Veränderungen und Sprachschwierigkeiten. Bei 10 Patienten mit geistigen Störungen waren das erste Anzeichen für die Krankheit Schwierigkeiten in der Schule. Erst bei fortgeschrittener Krankheit kam es zu zerebralen, pyramidalen und extrapyramidalen Manifestationen.

Zu den Lebersymptomen gehörten vergrößerte Leber, Ikterus und nur bei 6 Patienten Leberinsuffizienz.

2 Patienten hatten außer Ikterus, 6 als einziges Symptom Schädigungen des Knochen- und Muskelsystems wie Muskelschwäche in den Beinen, Osteoporose, Rachitis und Anzeichen für sekundären Hyperparathyreodismus. Die drei letztgenannten Symptome werden von DASTUR, MANGHANI und WADIA (1968) auch unter dem Namen "renal rickets" zusammengefaßt. 5 der 8 Patienten entwickelten später neurologische Symptome wie leichten Tremor und verwaschene Sprache (3 Patienten), aber auch starken Tremor und unkoordinierte Bewegungen der Hände (1 Patient) oder starken Rigor und Dysarthrie (1 Patient). Bei allen Patienten wurde der Kayser-Fleischer'sche Kornealring festgestellt. Während 5 der Patienten mit neurologischen Symptomen und 1 Patient mit Lebersymptomen starben, gab es bei den Patienten mit Knochen- und Muskelschädigungen keinen Todesfall.

Als Beispiel sollen 2 Familien dienen (nach DASTUR, MANGHANI und WADIA , 1968).

Zeichenerklärung zu Abb. 7 und Abb. 8 (Seite 30 u. 31)



PATIENTEN MIT MORBUS WILSON



PATIENTEN MIT LEBER- UND NEUROLOGISCHEN SYMPTOMEN



PATIENTEN MIT LEBERSYMPTOMEN



GEN-TRAGER



VERSTORBEN



PROBAND

Der 18-jährige Proband aus der Familie M.M.S. und G.M.S. hatte neurologische und rachitische Symptome. Eine Schwester, die Lebersymptome gehabt hatte, starb mit 4 Jahren. Der 12-jährige Bruder war gleichfalls Wilson-krank und wies rachitische Symptome auf, die 9-jährige Schwester hatte Leber- und neurologische Symptome und war wahrscheinlich auch Wilson-krank. 2 Geschwister waren gesund. Die Eltern waren Cousin und Cou-

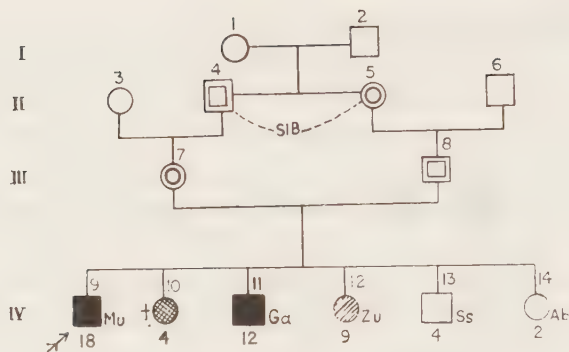


Fig. 5. Pedigree of the M.M.S. and G.M.S. family

Abb. 7 : aus DASTUR, MANGHANI und WADIA : Wilson's disease in India. I. Geographic, genetic, and clinical aspects in 16 families. Neurol. 18 (1968) 21-31

sine 1. Grades und beide Träger des Wilson-Gens. Der Großvater mütterlicherseits und die Großmutter väterlicherseits waren Geschwister und gleichfalls Genträger.

Der 11-jährige männliche Proband der P.M.S - Familie zeigte neurologische Symptome und "renal rickets". Sein Zwillingsbruder war zwar nicht sehr intelligent, er hatte jedoch keine neurologischen Symptome oder Anzeichen für eine Leberkrankheit und keine Knochen- oder Muskelschädigungen. Die biochemischen Untersuchungsergebnisse gaben keinen Anhalt für einen

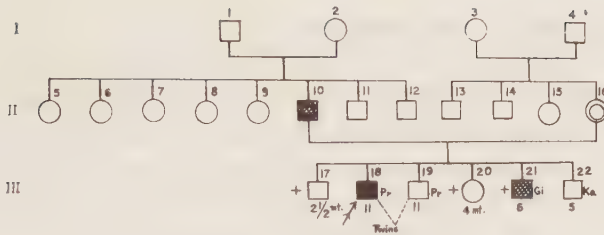


Fig. 6. Pedigree of the P.M.S. family

Abb. 8 : aus DASTUR, MANGHANI und WADIA:
Wilson's disease in India. I. Geographic,
genetic, and clinical aspects in 16 families.
Neurol. 18 (1968) 21-31

bestehenden Morbus Wilson. 3 der 6 Geschwister sind gestorben, zwei sehr früh mit 2 1/2 bzw. 4 Monaten, ein Bruder, der Lebersymptome gehabt hatte, mit 6 Jahren. Ein 5-jähriger Bruder war gesund. Die Eltern waren nicht blutsverwandt. Der Vater war Genträger und wies Lebersymptome auf, die Mutter war Trägerin des Wilson-Gens.

Nach Beendigung der beschriebenen Untersuchungen wurden von DASTUR, MANGHANI und WADIA (1968) noch zwei weitere Familien mit Wilson-Patienten ermittelt, so daß die Anzahl der von ihnen untersuchten indischen Familien auf 18 mit 25 Patienten und 105 Geschwistern stieg. Die Konsanguinitätsrate betrug dann 27,7 %.

3.2.2. Seltene Familienbefunde

Von ARIMA und SANO (1968) wird das Auftreten der Krankheit in mehreren Generationen in der 300 Einwohner zählenden Bevölkerung von Mikura Island, einer seit Jahrhunderten von anderen Gebieten isolierten Insel, beschrieben.

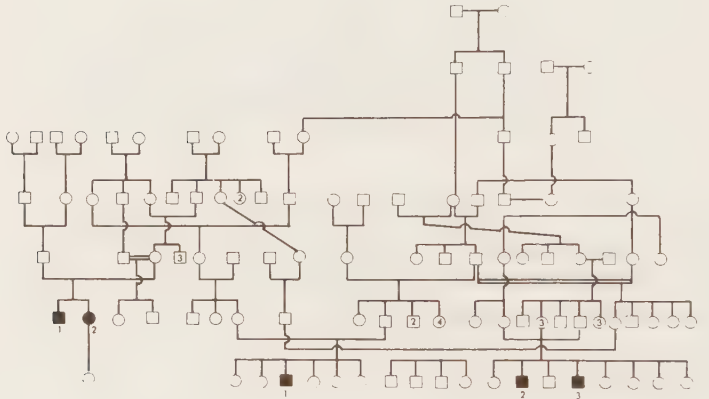


Fig. 6. Pedigree of families with Wilson's disease in Mikura Island. VI (1) Neurological symptoms at 37 years. Died at 40 years. Marked ceruloplasmin deficiency and K-F rings. VI (2) Bleeding tendency at 25 years. Neurological symptoms at 31 years. Died at 39 years. Ceruloplasmin deficiency and K-F rings. VII (1) Neurological symptoms at 41 years. Died at 42 years. Ceruloplasmin deficiency and K-F rings. VII (2) Hepato-splenomegaly at 9 years. Died of neurological symptoms at 11 years. Probable case. VII (3) Lethal at 6 years 2 months. Died of hepato-insufficiency at 6 years 5 months. Copper in the liver markedly increased.

Abb. 9 : aus ARIMA und SANO : Genetic studies of
Wilson's disease in Japan. Birth Def. Orig.
Art. Ser. 4 (1968) 54-59

"In two families the disease developed in childhood and had a rapid course. On the other hand two patients belonging to another family had a late onset with a mild course of the disease. Since

the abnormal gene and environmental factors would probably be common to all patients, another factor such as a suppressor gene would appear to play an important role in the determination of the clinical course in these patients" (ARIMA und SANO, 1968).

STRICKLAND, FROMMER, LEU, POLLARD, SHERLOCK und CUMINGS (1973) fanden unter den von ihnen untersuchten Familien aus Großbritannien eine, in der in zwei aufeinanderfolgenden Generationen Wilson-Kranke vorkommen. In dieser Familie sind die Eltern der Patienten blutsverwandt.

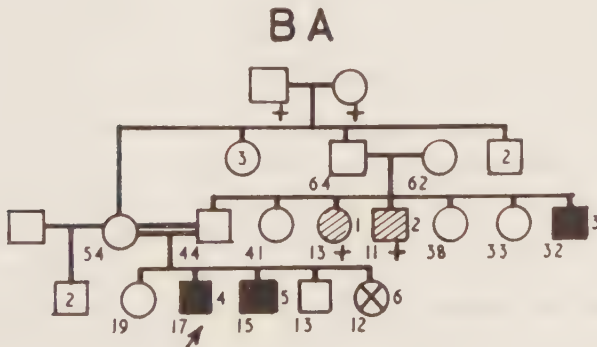
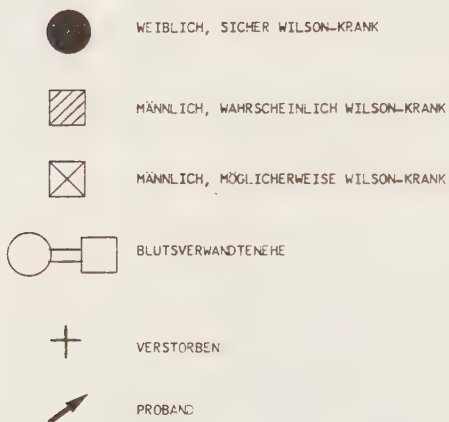


Abb. 10 : aus STRICKLAND, FROMMER, LEU, POLLARD, SHERLOCK und CUMINGS: Wilson's disease in the United Kingdom and Taiwan. Quart. J. Med., New Ser. 42 (1973) 619-638

Zeichenerklärung zu Abb. 10



Über die Familie (BA) wird berichtet: "BA-1 died at the age of 13 of cirrhosis of the liver. BA-2 died two years earlier, also of cirrhosis. BA-3, their youngest brother is alive, and asymptomatic at age 32, having been on penicillamine for 15 years. His neurological symptoms which appeared at age 9 have since cleared. BA-4, age 16, has been treated for 45 months with penicillamine. Minimal speech and co-ordination defects persist. BA-5 was examined at age 12 and was thought to be normal. However, he had haematemesis and mild neurological symptoms two years later. After one year of penicillamine therapy, his symptoms are much improved. BA-6, age 12, has a serum cop-

per of $63 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ and caeruloplasmin of $15,7 \text{ mg}/100 \text{ ml}$, both slightly reduced. She is asymptomatic and has no other abnormal findings. She is a possible case of Wilson's disease, but could be a heterozygote.

This is the only family with two generations involved, and the only known consanguinous marriage, with an aunt-nephew relationship producing two proven cases and one possible case of Wilson's disease. Males are predominantly involved, but onset of symptoms and death is much earlier than in the Chinese families with a predominance of males affected. Affected siblings have very similar symptoms, with cirrhosis predominant. BA-5 demonstrates the importance of repeat evaluation and follow-up, since he had normal studies only two years before he nearly died from haematemesis."

COX, FRASER und SASS-KORTSAK (1972) kamen in ihren Untersuchungen von Familien mit Wilson-Kranken zu dem Ergebnis, daß heterozygote Träger des Wilson-Gens normalerweise keine erniedrigten Coeruloplasminwerte im Serum haben. Die 3 Familien aus ihren Untersuchungen, deren heterozygote Genträger einen erniedrigten Coeruloplasminspiegel aufwiesen, bezeichneten sie als "atypical".

An Hand der Stammbäume wurde festgestellt, daß in einer der "atypischen" Familien die Wilson'sche Krankheit in zwei aufeinanderfolgenden Generationen vorkommt, in den beiden anderen Familien tauchen in zwei Generationen Fälle auf, die als möglicherweise Wilson-krank angesehen werden.

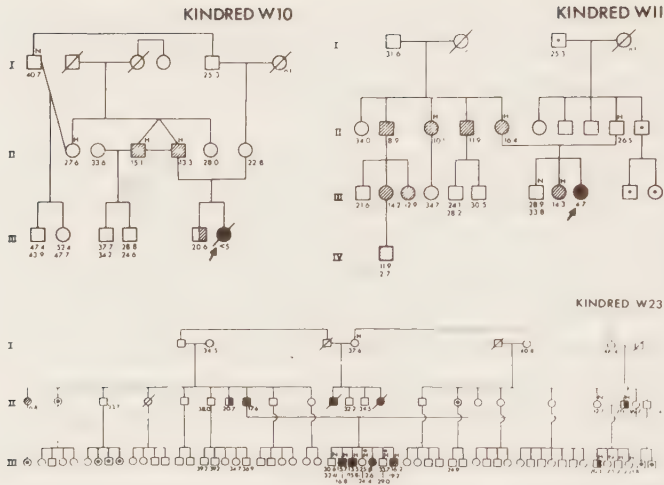


Fig. 5.—Pedigrees of "atypical" kindreds. Figures are ceruloplasmin concentrations in mg/100 ml; values adjusted to adult values, when appropriate, are shown in parentheses. Solid symbols = affected individuals; shaded symbols = individuals with ceruloplasmin concentration below 95% normal population limits; half-shaded = below 95% normal limits; H = heterozygote, N = normal, by ^{65}Cu or ^{64}Cu tests; * = paternal exclusion

Abb. 11 : aus COX, FRASER und SASS-KORTSAK :
A genetic study of Wilson's disease.
Evidence for heterogeneity.
Amer.J.Hum.Genet. 24 (1972) 646-666

3.3. Erbmodus

Nachdem WILSON (1912) in seiner Originalbeschreibung die Krankheit zwar als familiär auftretend, jedoch nicht als vererbt ansah, schlug HALL (1921) als erster einen genetischen Faktor als Ursache der Krankheit vor.

BEARN (1953, 1960, 1966) bewies dann durch Untersuchungen, daß eine autosomal-rezessive Vererbung des Morbus Wilson vorliegt. Seine Ergebnisse wurden durch Arbeiten von WALD (1961 , Unter-

suchungen an 21 polnischen Familien), ARIMA und KURUMADA (1962, 18 japanische Familien) und von TU (1963, 9 chinesische Familien) bestätigt.

Für die autosomal-rezessive Vererbung sprechen verschiedene Beobachtungen (zusammengefaßt bei STRICKLAND, FROMMER, LEU, POLLARD, SHERLOCK und CUMINGS, 1973): "Only one generation is affected, with an absence of cases in parents and children of Wilson's disease patients. An increased incidence of consanguinity is found in affected families. There has been a 1 : 3 ratio of affected-to-clinically normal subjects in a sibship. Further observations suggesting a recessive mode of inheritance are minimal abnormalities occurring in presumptive heterozygotes, i.e. the frequent occurrence of less severe biochemical abnormalities of copper metabolism in parents, siblings, and children of patients with Wilson's disease (CARTWRIGHT, MARKOWITZ, SHIELDS, and WINTROBE, 1960); abnormal metabolism of 67-Cu in 12 of 17 clinically and biochemically normal siblings of Wilson's disease patients (STRICKLAND, BECKNER, LEU, and O'REILLY, 1972); and abnormal renal function tests in parents and children of patients with Wilson's disease (LEU and STRICKLAND, 1972)".

Es tauchen jedoch in der Literatur auch Ergebnisse auf, die gegen eine autosomal-rezessive Vererbung sprechen. Z.B. wird von STRICKLAND, FROMMER, LEU, POLLARD, SHERLOCK und CUMINGS (1973) eine Familie erwähnt, in der Wilson - Kranke in zwei aufeinanderfolgenden Generationen vorkommen; außerdem berichten sie von Familien, in denen oft 3, 4 und 5 Geschwister Wilson-krank sind. STRICKLAND, FROMMER, LEU, POLLARD, SHERLOCK und CUMINGS (1973) können sich auch folgende Befunde nicht mit autosomal-rezessiver Vererbung erklären:

"An interesting and unexplained finding is the tendency for families to have affected cases of one sex and unaffected siblings of the opposite sex" und: "With the exception of our Chinese series, males are more frequently affected than females. This increased incidence of Wilson's disease in males cannot be explained by Mendelian recessive genetic transmission."

Auch der Schweizer TSCHUMI und seine Mitarbeiter (1973) stellten fest, daß in allen von ihnen untersuchten Familien die männlichen Patienten in der Mehrzahl waren und zwar in einem Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten von 3 : 2 . TSCHUMI, COLOMBO und MOSER (1973) meinen zu dem Ergebnis: "Diese Abweichung vom erwarteten 1 : 1 -Verhältnis bei autosomal-rezessivem Erbgang ist zwar statistisch nicht signifikant ($\chi^2 = 1,46$; $0,3 > p > 0,2$), doch kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, daß in einigen Familien beispielsweise ein x -chromosomaler Erbgang vorliegen könnte, wobei eine Neumutation sich so ausgewirkt hat, daß nur in einer Generation Merkmalsträger aufgetreten sind."

Jedoch durch das bewiesene Auftreten von heterozygoten Genträgern bei dieser Krankheit ist wiederum auch der autosomal-rezessive Erbmodus bewiesen (BEARN, 1960, TAUXE, GOLDSTEIN, RANDALL und GROSS, 1966, STERNLIEB und SCHEINBERG, 1968, O'REILLY, WEBER, POLLYCOVE und SHIPLEY, 1969, LEU und STRICKLAND, 1972, STRICKLAND, FROMMER, LEU, POLLARD, SHERLOCK und CUMINGS, 1973).

3.4. Der pathogenetische Defekt der Kupferstoffwechsel-
störung ist noch nicht vollständig geklärt.

Es gibt jedoch Vermutungen. Ein erniedrigter Coeruloplasminspiegel durch Unfähigkeit der Leber, genügend Coeruloplasmin zu synthetisieren, könnte die Ursache sein, da sich das Kupfer, das bei Gesunden zu 90-95 % an Coeruloplasmin gebunden durch die Niere ausgeschieden wird, bei Morbus Wilson in verschiedenen Organen abgelagert. BEARN (1972) führt gegen diese Hypothese 4 Punkte an:

1. keine Korrelation zwischen erniedrigter Coeruloplasminsynthese und Ausmaß der Cu-Ablagerung in den Organen;
2. seltenes Vorkommen eines normalen Coeruloplasminspiegels bei Wilson-Patienten;
3. fortgesetztes Sinken des Coeruloplasminspiegels trotz Besserung der klinischen Symptome bei Penicillaminbehandlung;
4. Symptomlosigkeit der Heterozygoten trotz gesenkten Coeruloplasminspiegels.

BEARN (1972) nimmt als Ursache für die Kupferstoffwechselstörung einen erniedrigten Coeruloplasminspiegel verbunden mit struktureller Abnormalität des Coeruloplasmins bei Wilson-Kranken an. HOLTZMANN (1967) konnte jedoch bei Untersuchung des Coeruloplasmins eines Wilson-Kranken und eines Gesunden keine Strukturunterschiede feststellen. 1965 stellt WALSHE Strukturunterschiede im Coeruloplasmin von Gesunden und Wilson-Patienten fest (SASS - KORTSAK, 1974). 1967 vertritt er die Meinung, daß beim Morbus Wilson die Ausscheidung des Kupfers durch die Galle verringert ist. STERNLIEB, VAN DEN HAMER, MORELL, ALPERT, GREGORIADIS und SCHEINBERG (1973) unterstützen diese Ansicht, indem sie durch Untersuchungen zu dem Schluß kommen, daß ein lysosomaler Defekt die Cu-Exkre-

tion durch die Galle vermindert und so zur Kupferansammlung in der Leber führt. Sie vermuten, daß das Kupfer aus zerstörten Lysosomen entweicht und dann als Körpergift wirkt. LINDQUIST (1968, 1969) ist dagegen der Meinung, daß gerade das Kupfer in den Lysosomen die Lysosomenmembran schädigt, zum Platzen der Lysosomen führt und so cytotoxische hydrolytische Enzyme freiläßt (nach SASS - KORTSAK, 1974).

STERNLIEB, VAN DEN HAMER, MORELL, ALPERT, GREGORIADIS und SCHEINBERG (1973) führen noch andere Möglichkeiten zur Erklärung des pathogenetischen Defektes an:

1. eine vermehrte Cu-Absorption aus der Nahrung (BUSH, MAHONEY und MARKOWITZ, 1955);
2. eine abnorm erhöhte Bindungsaffinität des Kupfers in den Geweben (UZMAN, 1957);
3. eine verminderte Ausscheidung des an Coeruloplasmin gebundenen Kupfers, verbunden mit einer verminderten Coeruloplasmin-synthese (SCHEINBERG und STERNLIEB, 1965 ; OSBORN und WALSHE, 1967);
4. eine verminderte Cu- Ausscheidung durch die Galle (OSBORN und WALSHE, 1967 ; GOLDSTEIN, TAUXE und MC CALL, 1968 ; STRICKLAND, BECKNER und LEU, 1969 ; O'REILLY, WEBER, OSSWALD und SHIPLEY 1971 ; FROMMER, 1972).

EVANS, DUBOIS und HAMBIDGE (1973) schlagen als Ursache das Vorhandensein eines abnormen Cu-bindenden Proteins, des Metallothioneins, vor. 1974 schreibt SASS - KORTSAK :

"As mentioned previously , the nature of the genetically induced basic metabolic defect in Wilson's disease is still not known.

In our opinion, the evidence presently available suggests that the defect may well lie in a hypothetical mechanism whereby copper is made available in the liver cell both for incorporation into ceruloplasmin and perhaps more importantly for excretion via the bile."

Erwähnt werden sollte die Untersuchung von SCHWANITZ (1969). Bei zwei Patientinnen mit Wilson'scher Krankheit wurden Chromosomenanalysen aus Lymphozytenkulturen durchgeführt. Es wurde bei beiden Patientinnen ein normaler weiblicher Chromosomensatz ($2n = 46 / XX$) beobachtet, auffällig waren jedoch häufige Spiralisierungsdefekte und zu 34 % sekundäre Chromosomenaberrationen, vorwiegend im Zentromerbereich lokalisiert (meistens Isolocusgaps und Isolocusbrüche). Untersuchungen einer mutagenen Wirkung des Kupfers möglicherweise auch bei heterozygoten Genträgern stehen noch aus.

CZLONKOWSKA und MILEWSKI (1976) berichten über immunologische Untersuchungen bei Wilson - Patienten und Patienten mit Leberzirrhose. "In 19 patients with Wilson's disease we found an increased humoral immune response, i.e. a higher level of IgG and IgM, a higher titre of antibodies against Kunin's CA-antigen and a depressed cell-mediated immunity, i.e. a lower response to DNCB and E. coli in skin tests, lower lymphocyte transformation when stimulated by Con A, PPD, Candida albicans and streptokinase and a lower production of macrophage migration inhibition factor. The changes observed in the group of patients with liver cirrhosis caused by other factors than Wilson's disease were similar but less pronounced. We also found that leucocytes of patients with Wilson's disease have an impaired bactericidal activity and that copper ions have an inhibitory effect on some tests for cell-mediated immunity. It seems probable that immunological abnormalities in Wilson's disease are caused by liver cirrhosis but we cannot exclude an inhibitory effect of copper ions upon the immune response and an associated effect upon leucocyte metabolism" (CZLONKOWSKA und MILEWSKI, 1976). 1969 entdeckten SHOKEIR

und SHREFFLER, 1976 auch BRELINSKA - PECZALKA und CZLONKOWSKA, daß die Granulozyten von Wilson - Patienten eine erhöhte Aktivität der Cytochromoxidase aufweisen.

CZLONKOWSKA und MILEWSKI (1976) meinen zu diesem Befund: "This process can be the cause of impaired bactericidal activity of leukocytes in WD. Bactericidal activity in the LC group is normal. Metabolic disturbances in WD together with liver cirrhosis, may lead to impaired degradation of circulating antigens and may be a reason for overactivity of B cells, i.e. an increased humoral immune response."

Nach MÖRL und KÜNTZEL (1977) wird heute angenommen, daß die Ursache der Wilson'schen Krankheit in einer Störung des Cu -Einbaus in das Coeruloplasmin besteht.

3.5. Heterogenität

Nach BEARN (1960, 1966) ist die Wilson'sche Krankheit eine heterogene, d.h. durch mehrere Gene bedingte Krankheit. Er stellte klinische und biochemische Unterschiede bei Ost-Juden und Nicht-Juden fest.

Für Heterogenität dieser Krankheit sprechen auf der einen Seite die unterschiedlichen Symptome und Manifestationsalter bei Geschwistern (SASS - KORTSAK, 1974), z.B. die verschiedenen psychiatrischen Symptome der von SINGER, SICHEL, TYANO und KAMMERER (1967) untersuchten Patienten, oder die unterschiedliche Ausprägung von Knochenanomalien (AKSOY, 1975) bei einzelnen Familien, auf der anderen Seite jedoch auch, wie es meistens der Fall ist, die Ähnlichkeit der Symptome, Befalls- und Todesalter bei Geschwistern im Vergleich zu anderen Geschwistergruppen (ARIMA und SANO, 1968 und COX, FRA-

SER und SASS - KORTSAK, 1972 hatten hochsignifikante Ergebnisse bei Untersuchung der Korrelation von Manifestationsalter und Todeszeitpunkt zwischen Geschwistern).

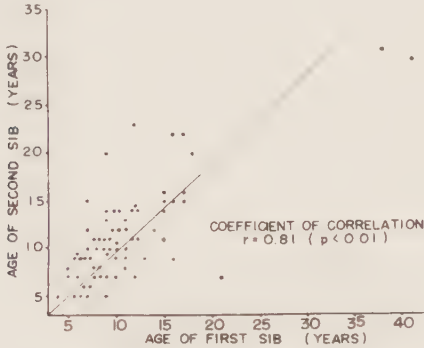


Fig. 4. Age of onset of symptoms in sib pairs with Wilson's disease (70 sibs).

Abb. 12 : aus ARIMA und SANO : Genetic studies of Wilson's disease in Japan, Birth Def. Orig. Art. Ser. 4 (1968) 54-59

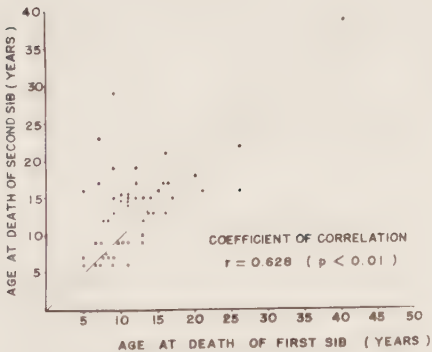


Fig. 5. Correlation of age at death in sib pairs (51 pairs).

Abb. 13 : aus ARIMA und SANO (1968)

Deutlich wird die Heterogenität des Morbus Wilson auch durch die Unterschiede zwischen den verschiedenen Rassen. COX, FRASER und SASS - KORTSAK (1972) teilen die Wilson'sche Krankheit in 3 Typen ein: "In two typical types, the heterozygotes have a normal serum concentration of ceruloplasmin. Of these two types, the Slavic type occurs predominantly among eastern Europeans of the Slavic language group (including both Jews and non-Jews), has a late age of onset, and is primarily a neurological disease. The juvenile type occurs in several ethnic groups, has an age of onset of less than 16 years (lower than in the Slavic type), and the predominant presenting symptoms are usually hepatic, although both hepatic and neurological symptoms occur between the ages of 10 and 16 years. Twenty-nine (81 %) of our symptomatic patients are of this juvenile type." Der juvenile Typ ist nach COX, FRASER und SASS - KORTSAK (1972) dem Typ, der bei Orientalen auftritt, ähnlich und ist keiner einzelnen ethnischen Gruppe eigen. Der 3. Typ des Morbus Wilson wird von COX, FRASER und SASS - KORTSAK (1972) als "atypical" bezeichnet und wie folgt definiert: "We propose that the three families in which most heterozygotes can be distinguished by their low ceruloplasmin concentrations be called "atypical"." (siehe 3.2.2., S.32)

TABLE 3
CERULOPLASMIN CONCENTRATION (mg/100 ml) IN RELATIVES

GROUP	TYPICAL		ATYPICAL
	Juvenile $m \pm s.d.$ (N)	Slavic $m \pm s.d.$ (N)	$m \pm s.d.$ (N)
Parents	31.6 ± 5.84 (37)	32.2 ± 6.39 (12)	$15.8 \pm 2.22^{***}$ (3)
All heterozygotes	30.0 ± 6.21 (48)	32.2 ± 6.39 (12)	$14.9 \pm 3.40^{***}$ (10)
All relatives	32.3 ± 7.56 (146)	31.6 ± 5.58 (30)	24.7 ± 11.1 (38)

*** $P < .001$

Abb. 14 : aus COX, FRASER und SASS - KORTSAK : A genetic study of Wilson's disease. Evidence for heterogeneity.
Amer. J. Hum. Genet. 24 (1972)
646-666

COX, FRASER und SASS - KORTSAK (1972) nehmen als Ursache für die Unterschiede zwischen den verschiedenen Rassen Umweltfaktoren, z.B. Cu-arme Nahrung, oder genetische Faktoren an (siehe auch ARIMA und SANO, 1968). Im Slawischen Typ könnte ihrer Meinung nach ein anderes Allel vorhanden sein, das bei den anderen ethnischen Gruppen nur in abgeschwächter Form auftritt. Im Untersuchungsgut waren jedoch auch 2 Slawen, die den "early-onset type of disease" aufwiesen. COX, FRASER und SASS - KORTSAK (1972) erklären dazu: "This could result from different alleles producing the two types, with the juvenile allele dominant to the Slavic allele." Für die Ausbildung des "atypical" Wilson-Typs wird die Wirkung eines anderen modifizierenden Gens vermutet.

COX, FRASER und SASS - KORTSAK (1972) stellen folgende Hypothese auf, die versucht, den pathogenetischen Defekt des

Morbus Wilson und die 3 verschiedenen Wilson-Typen zu erklären. Die Autoren nehmen an, daß der zugrunde liegende Defekt in einem für das Kupfer spezifischen Stoffwechselweg, der zum Einbau des Kupfers in das Coeruloplasmin und zur Ausscheidung durch die Galle führt, liegt. Sie vermuten, daß entweder ein Enzym, das Kupfer hauptsächlich in Coeruloplasmin einbaut und auch für den Cu-Transport durch die Galle verantwortlich ist, oder ein nicht-enzymatisches Trägerprotein entweder geschädigt sind oder völlig fehlen. COX, FRASER und SASS - KORTSAK (1972) sind der Meinung, daß im Slawischen Typ des Morbus Wilson eine teilweise funktionsfähige Form des "carriers" ("carrier" steht für Enzym bzw. nicht enzymatisches Protein) vorhanden ist und durch einen geringen Einbau des Kupfers in Coeruloplasmin (2 Patienten des Slawischen Typs zeigten beim Radiokupfertest eine geringe Inkorporation des Cu-67 in Coeruloplasmin) zur langsameren Kupferansammlung in den Geweben und damit zu einer relativ späten klinischen Manifestation führt. Die Patienten vom juvenilen Wilson-Typ haben demnach eine noch stärkere Einschränkung der "carrier" - Funktion und zeigen deshalb früher klinische Symptome als die Patienten des Slawischen Typs. "Atypische" Patienten müssen dann nach der Hypothese von COX, FRASER und SASS - KORTSAK (1972) einen völlig funktionslosen "carrier" haben. Die Autoren vermuten sogar das Vorhandensein eines "inhibitor of the enzyme or hypothetical carrier". Im Gegensatz zu BEARN (1960), der zwischen Ost-Juden und Nicht-Juden klinische und biochemische Unterschiede feststellte und diese Ergebnisse auf die Wirkung eines anderen mutanten oder modifizierenden Gens zurückführte, fanden COX, FRASER und SASS - KORTSAK (1972) bei Juden und Nicht-Juden aus östlichen Ländern keine Unterschiede.

ARIMA und SANO (1968) stellten signifikante Unterschiede im Krankheitsverlauf (nicht der Krankheitshäufigkeit) auch zwischen den Geschlechtern fest.

TABLE I
AGE AT ONSET AND DEATH, AND CLINICAL FORM OF DISEASE, BY SEX

Form	Proved			Probable		
	Male	Female	Total	Male	Female	Total
Hepatic	15 (29%)	8 (28%)	23	13 (50%)	19 (73%)	32
Hepato-cerebral	17 (33%)	10 (34%)	27	5 (19%)	5 (19%)	10
Cerebral	19 (37%)	11 (38%)	30	8 (31%)	2 (8%)	10
Total	51 (100%)	29 (100%)	80	26 (100%)	26 (100%)	52
Age at Onset						
Number of Cases	87	52	139	26	26	52
Range	4-37 yrs.	4-31 yrs.		6-41 yrs.	5-23 yrs	
Mean	12.8	11.2	12.2	11.4	10.5	11.0
Age at Death						
Number of Cases	58	29		25	25	
Range	6-43 yrs.	7-40 yrs.		6-44 yrs.	5-29 yrs.	
Mean	16.0	15.2	15.7	13.2	11.5	12.4

Abb. 15 : aus ARIMA und SANO : Genetic studies of Wilson's disease in Japan. Birth Def. Orig. Art. Ser. 4 (1968) 54-59

Die Frauen in dem japanischen Patientengut wurden früher als die Männer von der Krankheit befallen und starben früher. ARIMA und SANO (1968) zogen jedoch keine Schlüsse daraus. Auch bei Patienten, die aus Blutsverwandtenehen stammten, fiel das frühere Manifestationsalter auf (siehe 3.2.1., Abb.2, S. 15). ARIMA und SANO (1968) kamen zu dem Ergebnis, daß in Japan die Lebersymptome vor-

herrschen und die Krankheit sich sowohl früher manifestiert als auch eher zum Tode führt.

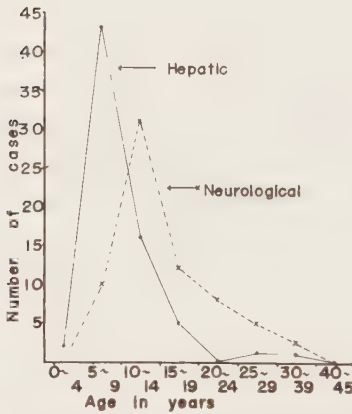


Fig. 2. Age of onset and initial symptoms in patients with Wilson's disease (136 proved cases).

Abb. 16 :
aus ARIMA und
SANO (1968)

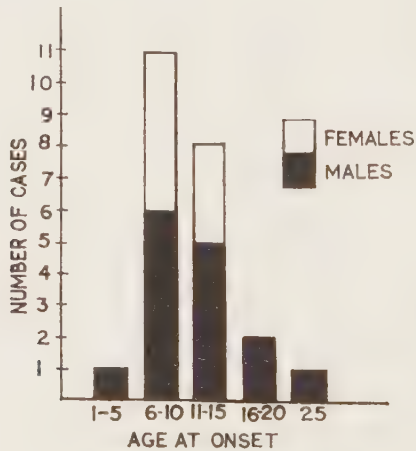


Fig. 8. Age at onset and sex of 23 patients with Wilson's disease

Abb. 17 :
aus ARIMA und
SANO (1968)

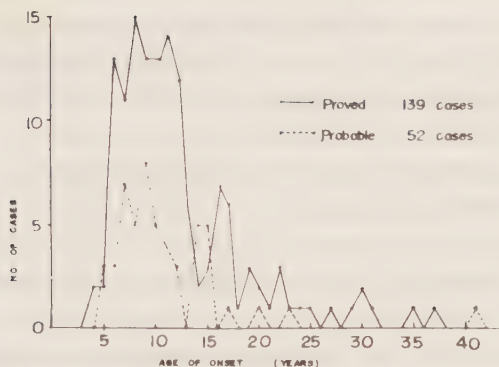


Fig. 1. Age of onset of symptoms in patients with Wilson's disease

Abb. 18 : aus ARIMA und SANO (1968)

Als Ursachen für die beschriebenen Befunde ziehen die Autoren sowohl die Cu-reiche, Protein-arme japanische Nahrung als auch genetische Faktoren in Betracht. Nach ARIMA und SANO (1968) könnte bei der früheren Manifestation der Krankheit bei Patienten aus Blutsverwandtenehen ein anderes modifizierendes Gen eine Rolle spielen.

3.6. Heterozygoten- und Homozygotendifferenzierung

Die Notwendigkeit der Differenzierung von Hetero- und Homozygoten bei Morbus Wilson faßt SASS - KORTSAK (1974) zusammen: "Detection of carriers in the population is one of the prerequisites for the control of genetic disease based on point mutations. Were we able to detect carriers of Wilson's disease by a simple and reliable method, we could drastically reduce the in-

cidence of the disease by genetic counselling. Moreover, homozygous abnormals could all be diagnosed early during the pre-symptomatic phase of the disease and treated effectively to prevent the development of the disease."

Es gibt einige Methoden zur Erfassung der heterozygoten Träger des Wilson-Gens.

Eine Möglichkeit ist die Messung der Penicillamin induzierten Kupferausscheidung im Urin. TU, JUN-BI und BLACKWELL (1966) stellten fest, daß die Cu-Ausscheidung bei den Heterozygoten höher als bei normalen Individuen, jedoch signifikant niedriger als bei homozygoten Genträgern ist. Bei der gleichzeitigen Messung des Plasma-Cu-Spiegels ergaben sich bei den Homozygoten niedrigere Werte als bei den Heterozygoten. O'REILLY, WEBER, POLLYCOVE und SHIPLEY (1968) schlugen als Differenzierungsmethode die Messung des Cu-Stoffwechsels mit dem Ganzkörperzähler nach Gabe eines längerlebigen Isotops, Cu-67, vor. [Mit Cu-64 wurden keine guten Ergebnisse erzielt. (O'REILLY, WEBER, POLLYCOVE und SHIPLEY, 1970)]. Die Untersuchungen ergaben, daß bei Heterozygoten die Umsetzung des Kupfers länger (Halbwertszeit: 50 Tage) dauert als bei Gesunden (Halbwertszeit: 26 Tage), aber kürzer als bei Homozygoten (Halbwertszeit: 104 Tage) ist. 1970 waren O'REILLY, WEBER, POLLYCOVE und SHIPLEY jedoch zu der Ansicht gekommen, daß der Ganzkörperzähltest mit Cu-67 nur zur Unterscheidung der Gen-Träger von Gesunden ausreicht. Um Heterozygote von Homozygoten zu trennen, muß nach Meinung der Autoren auch die Ansammlung des Radiokupfers in Leber und Muskel gemessen werden. Die Untersuchung von O'REILLY, WEBER, POLLYCOVE und SHIPLEY (1970) ergab, daß eine abnorme Kupferablagerung in der Leber der Homozygoten stattfindet und

fast kein Kupfer abgegeben wird; außerdem ist auch eine deutliche Kupferansammlung im Muskel zu messen. Bei den Heterozygoten wurde eine normale Kupferansammlung in der Leber gemessen, die Cu-Abgabe war verzögert. Kupferansammlungen im Muskel wurden bei den heterozygoten Genträgern nicht beobachtet.

TAUXE, WILLVONSEDER und GOLDSTEIN (1974) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. LEU und STRICKLAND (1972) stellten bei heterozygoten Genträgern zwar keine klinischen Symptome fest, jedoch Anzeichen für Kupferakkumulation, die nur nicht so ausgeprägt wie bei Homozygoten war. Wie O'REILLY, WEBER, POLLYCOVE und SHIPLEY (1968) stellten sie eine verlängerte biologische Halbwertszeit des Radiokupfers bei Heterozygoten fest (siehe auch HAMAMOTO, TAUXE, NOVAK und GOLDSTEIN, 1968; STRICKLAND, BECKNER, LEU und O'REILLY, 1969). Jedoch im Gegensatz zu den Befunden von O'REILLY, WEBER, POLLYCOVE und SHIPLEY (1970) wurden von LEU und STRICKLAND (1970) auch bei Heterozygoten Kupferablagerungen in Leber und Muskel gemessen.

Als weitere Differenzierungsmethode führen COX, FRASER und SASS - KORTSAK (1972) die Messung des Coeruloplasmin- und Cu- Spiegels im Serum an. Nach ihren Untersuchungen haben Heterozygote meistens einen normalen Coeruloplasminspiegel, der Spiegel kann jedoch auch erniedrigt sein. Bei den heterozygoten Probanden von COX, FRASER und SASS - KORTSAK (1972) lag der Serum-Cu - Spiegel (außer bei den Probanden vom "atypical" Wilson-Typ) nicht unter dem 99 % Vertrauensintervall ($54 - 162 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$; normal $108 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (nach COX, 1966)). Der durchschnittliche Serum-Coeruloplasminspiegel lag bei $30,8 \pm 6,87 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ und wich damit nicht signifikant vom normalen Durchschnittswert ab ($35-48 \text{ mg}/100 \text{ ml}$). Nach der Durchführung von Cu-64- und Cu-67 - Studien, d.h.

Messung des wiederauftretenden Cu-Isotops im Plasma und des Einbaus in Coeruloplasmin kommen COX, FRASER und SASS-KORTSAK (1972) (siehe auch 3.2.5.) zu dem Ergebnis, daß es 3 Morbus Wilson-Typen gibt: den Slawischen Typ und den juvenilen Typ, bei denen die Heterozygoten einen normalen Coeruloplasminspiegel haben, und den "atypical" Typ, bei dem die Heterozygoten einen unter dem 99 %- Vertrauensintervall liegenden Coeruloplasminspiegel aufweisen. Beim "atypical" Wilson-Typ ist die Homo- und Heterozygotendifferenzierung besonders schwierig.

Erste Hinweise über eine weitere Differenzierungsmethode, die Unterscheidung nach dem unterschiedlichen Hautleistenverlauf, stammen von HODGES und SIMON (1962) und VORMITTAG, WENINGER und HAYEK (1973). Ihre Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant. VORMITTAG, WENINGER, WILLVONSEDER und WEWALKA (1976) haben weitere Untersuchungen an 11 Morbus Wilson - Patienten und 16 klinisch asymptomatischen Personen (11 - 12 heterozygot) durchgeführt. Die Morbus Wilson - Patienten wiesen eine Wirbelhäufigkeit von 52 % auf, die Heterozygoten von 40 %. Die Werte waren gegenüber Kontrollwerten (Männer : 33,16 %, Frauen : 28,82 % (AUE - HAUSER, 1970)) deutlich erhöht. Sowohl bei Homo- als auch bei Heterozygoten wurde an der Palmarhand eine Häufung von Hypothenarmustern beobachtet. Bei den Wilson-Patienten fiel eine Häufung von Schleifen mit überzähligem Triradius im IV. Interdigitalraum auf. Die Ergebnisse der Untersuchungen werden von den Autoren nicht als endgültig angesehen, weitere Beobachtungen sollen folgen.

Die aufgeführten Untersuchungsmethoden sind schwierig, umfangreich und oft nicht aussagekräftig genug. Die Problematik wird

am deutlichsten bei SASS - KORTSAK (1974): "Unfortunately, simple and reliable screening methods for the detection of heterozygotes are not as yet available. Low ceruloplasmin levels - for which we have adequate screening methods - will not detect more than 6 % of heterozygotes. Measurements of the rate and extent of incorporation of radioactive copper into ceruloplasmin following in oral (STERNLIEB et al., 1961 ; SASS - KORTSAK et al., 1961) or intravenous (COX et al., 1971) single dose are far too complicated methods to be used for carrier detection in the general population. In addition, the power of discrimination of these methods between normal controls and heterozygotes is far from ideal, not to speak of the necessity of exposing the individuals to be studied to a dose of radiation which many regard as unacceptable, save for segregation of those, who have considerable risk of being homozygous abnormals. OSBORN and WALSHE (1961) suggested that measurement of radiocopper uptake by the liver may distinguish between heterozygotes of Wilson's disease and normals. However, their more recent observations do not support this (OSBORN and WALSHE, 1969)."

Nach SASS - KORTSAK (1974) ist die beste Methode, um Heterozygote von Gesunden und Homozygoten zu unterscheiden, die Ganzkörpermessung des Kupfers nach einer einzigen intravenösen Gabe radioaktiven Kupfers (Cu-67) von hoher spezifischer Aktivität. Die benötigte Dosis ist sehr viel niedriger (2,5 - 5 μ Ci) als bei den anderen Radiokupfer-Studien. Ergebnisse umfassen der Studien durch HAMAMOTO, TAUXE, NOVAK und GOLDSTEIN (1968) und O' REILLY, WEBER, POLLYCOVE und SHIPLEY (1970) haben die Wirksamkeit der Methode bestätigt. Obwohl diese Methode zu mühsam ist, um sie als Suchtest in der ganzen Bevölkerung anzuwenden, ist sie als Differenzierungsmethode in einzelnen Familien sehr nützlich.

3.7. Das Coeruloplasmin (Varianten in Struktur und Serum - Spiegel)

Folgender Satz von WALTER (1975) zeigt die Notwendigkeit, auf die verschiedenen Coeruloplasminvarianten einzugehen: "Obwohl die physiologische Funktion des Zäruoplasmins noch nicht völlig geklärt ist, scheint es eine wichtige Rolle beim Kupfertransport und -stoffwechsel zu spielen." Eine Zusammenfassung über die bisherigen Ergebnisse stammt von WALTER (1975). Vorher erschienen Arbeiten von SHOKEIR (1968, 1970, 1971), KELLERMANN und WALTER (1972) und SHREFFLER (1970). Die ersten Berichte über elektrophoretisch ermittelte Coeruloplasminvarianten stammen von MARTIN, MCALISTER, PELTER und BENDITT (1961) und SHREFFLER, BREWER, GALL und HONEYMAN (1967).

Zur Unterscheidung der verschiedenen Varianten dient die Stärkeelektrophorese mit anschließender Anfärbung (siehe SHOKEIR und SHREFFLER, 1970). Die Varianten stellen sich als Banden mit unterschiedlichen Wanderungsgeschwindigkeiten dar.

Schon physiologisch gibt es veränderte Coeruloplasmin-Serum - Spiegel. Bei Schwangeren ist der normale Coeruloplasminspiegel (35-48 mg/100 ml) erhöht (SCHEINBERG und STERNLIEB, 1963). Bei Neugeborenen ist der Coeruloplasminspiegel im Serum erniedrigt ($\approx 6,2$ mg/100 ml). Innerhalb der ersten 6 Lebensmonate steigt der Spiegel jedoch auf Erwachsenenwerte an (SHOKEIR, 1971). Als Ursache wird eine anfänglich verminderte Einbaufähigkeit des Kupfers in Coeruloplasmin bei Neugeborenen angenommen (WALTER, 1975).

"Deutliche Variationen des Zäruoplasminspiegels finden sich nach SHOKEIR (1970, 1971) auch bei Erwachsenen. Dabei ergeben

sich klare Unterschiede zwischen verschiedenen Rassen (s.u.) wie auch zwischen den elektrophoretischen nachweisbaren Varianten dieses Proteins" (WALTER, 1975).

"Zur Klärung der Erbllichkeit sowie des Vererbungsmodus der Zäruloplasminvarianten sind von SHREFFLER u. Mitarb. (1967) Zwillings- u. insbesondere auch Familienuntersuchungen durchgeführt worden" (WALTER, 1975). Folgende mögliche Phäno- und Genotypen wurden angenommen:

$$\begin{aligned}\text{CpA} &= \text{Cp}^{\text{A}} / \text{Cp}^{\text{A}} \\ \text{CpB} &= \text{Cp}^{\text{B}} / \text{Cp}^{\text{B}} \\ \text{CpC} &= \text{Cp}^{\text{C}} / \text{Cp}^{\text{C}} \\ \text{CpAB} &= \text{Cp}^{\text{A}} / \text{Cp}^{\text{B}} \\ \text{CpAC} &= \text{Cp}^{\text{A}} / \text{Cp}^{\text{C}} \\ \text{CpBC} &= \text{Cp}^{\text{B}} / \text{Cp}^{\text{C}}\end{aligned}$$

Bis jetzt sind diese Ergebnisse nicht widerlegt worden.

1968 wurde von SHOKEIR, RUCKNAGEL, SHREFFLER, NAKORN und WASI eine schnellwandernde, dem CpA ähnliche, jedoch nicht identische Variante entdeckt, die nur bei Thailändern auftritt (CpTh). Gesicherter ist jedoch die Existenz zweier von SHOKEIR und SHREFFLER (1970) bei US-amerikanischen Ne- gern gefundenen Varianten: 1. CpNH (= New Haven), das zwischen CpB und CpC in bezug auf elektrophoretische Mobilität steht; 2. CpBpt (= Bridgeport) zwischen CpA und CpB. CpBpt tritt sehr selten auf. Die beiden Varianten werden durch kodominante autosomale allele Gene (Cp^{NH} u. Cp^{Bpt}) am Cp-Locus determiniert (durch Familienuntersuchungen von SHOKEIR und SHREFFLER, 1970, festgestellt).

Schon 1961 wurde von MARTIN, MCALISTER, PELTER und BENDITT die Variante Cp 1F bei einer Familie irischer Ab-

stammung entdeckt. Es wird angenommen, daß diese Variante, die unter CpA bzw. CpAB in der elektrophoretischen Bandenreihe liegt, genetisch und biologisch unabhängig von den anderen Cp-Varianten ist (SHREFFLER, BREWER, GALL und HONEYMAN, 1967). Während die übrigen Varianten einen kodominanten Erbgang zeigen, scheint bei dieser Familie (die einzige bis jetzt mit dieser Variante) ein dominanter Erbgang der Variante vorzuliegen.

Zur Populationsgenetik ist zu sagen, daß das Allel Cp^B bei allen Rassen überwiegt, während Cp^C überall sehr selten auftritt. Cp^A kommt am häufigsten bei Negriden vor. KELLERMANN und WALTER (1972) beobachteten eine relativ hohe Frequenz des Allels Cp^A auch bei zwei griechischen Familien. "Regional bzw. rassisch begrenzt sind nach den vorliegenden Daten offenbar die Verteilungen der Allele Cp^{Th} (Thailänder) und Cp^{NH} (Negride in Afrika und Amerika)" (WALTER, 1975). SHOLEIR und SHREFFLER (1970) vermuten in dem häufigen Vorkommen von CpA bei Negern (das nicht als Zufallsbefund angesehen wird) einen selektiven Vorteil des Cp^A -Allels "unter den Bedingungen der afrikanischen Biotope" (WALTER, 1975).

Bei Untersuchungen durch SHOLEIR (1970) wurden auch rassische Unterschiede im Coeruloplasmin-Serum-Spiegel festgestellt. Die Befunde waren folgende: bei südamerikanischen Indianern (Yanomama aus Venezuela) wurden die höchsten Coeruloplasminspiegel gemessen, der niedrigste bei zwei Mongoliden Gruppen (Mongolide I = Chinesen, Japaner u. Koreaner, die in den USA geboren sind oder schon sehr lange dort leben; Mongolide II = "autochtone Chinesen aus Honkong, Taiwanesen u. Japaner"). Negride (aus den USA) und Europide (Amerikaner und Kanadier englischer, irischer, schottischer und niederländi-

scher Herkunft) weisen nach den Befunden SHOKEIR's (1970) dazwischenliegende Werte auf. Die Unterschiede innerhalb der Mongoliden sind nicht signifikant. Die Differenzen zwischen Indianern und der Gruppe der Negriden und Europiden, zwischen den Mongoliden und der europäischen und negriden Völkergruppe sind jedoch signifikant. Als Ursache werden genetische Faktoren, nicht Umwelteinflüsse, angenommen. Doch müssen weitere Untersuchungen folgen, um die Annahmen zu bestätigen (nach WALTER, 1975).

4. Genetische Beratung und Gravidität bei der Wilson'schen Erkrankung

4.1. Beratung in der DDR

Es gibt nur eine umfassende Arbeit über genetische Beratung für Morbus Wilson - Kranke und deren Familien. BACHMANN, LÖSSNER, BIESOLD, GÜNTHER, DIESSNER und EICHNER (1975) berichten über die "Erfahrungen mit den Familienbetreuungen bei der Wilsonschen Erkrankung" in der DDR. Zur "Früherfassung", Beratung und Betreuung von Wilson-Kranken sind vorhanden:

1. "Zentralstelle für die zentrale Erfassung und hochspezialisierte Diagnostik"
2. "fünf Universitätskliniken und Kliniken des Neurologisch - Psychiatrischen Fachgebietes als Einrichtungen für die regionale Erfassung, Diagnostik, Behandlung und Betreuung der Wilson-Kranken und ihrer Familien".

Tabelle 1: Krankengut der Behandlungsstellen mit den dazugehörigen Einzugsbereichen (Stand April 1974)

Behandlungsstellen	Anzahl der Kranken	Einzugsbereiche Bezirke
Neurologische Klinik der Karl-Marx-Universität Leipzig	30	Halle, Leipzig, Karl-Marx-Stadt
Kinderklinik der Karl-Marx-Universität Leipzig	3	
Neurologisch-Psychiatrische Klinik der Medizinischen Akademie Dresden	10	Dresden, Cottbus
Kinderklinik der Medizinischen Akademie Dresden	-	
Neurologisch-Psychiatrische Klinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena	1	Gera, Erfurt, Suhl
Kinderklinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena	-	
Fachkrankenhaus für Psychiatrie und Neurologie Herzberge, Berlin	-	Berlin, Potsdam, Frankfurt/O
Kinderklinik der Charité Berlin	-	
Universitäts-Nervenklinik Rostock	4	Rostock, Neubrandenburg, Schwerin
Universitäts-Kinderklinik Rostock		
(II. Medizinische Klinik der Charité Berlin)	2	-
(Nervenklinik u.-poliklinik der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald)	4	-

Abb. 19 : aus BACHMANN, LÖSSNER, BIESOLD, GÜNTHER, DIESSNER und EICHNER: Erfahrungen mit den Familienbetreuungen bei der Wilsonschen Erkrankung. Human-gen. Beratung gen.belast. Personen (Jena) 918 (1975) 133-139

Die Aufgaben der Beratungsstellen für Wilson -Kranke sind folgende (Beispiel: Zentralstelle in Leipzig):

1. Zentrale Erfassung der Wilson-Kranken und ihrer Familien auf Republikebene (Meldspflicht).
2. Längsschnitterfassung der Wilson-Kranken durch Übermittlung von Befundbögen (Erst- und Kontrolluntersuchungen) in 1/2 jährlichen Abständen durch die regionalen Behandlungsstellen.
3. Hochspezialisierte Diagnostik mittels Radiokupfertests zur

Sicherung der homozygoten und heterozygoten Genträger.

4. Praxisbezogene Forschung mit dem Ziel, Prävention, Diagnostik und Therapie zu optimieren und genetische Fragestellungen zu klären; die regionalen Behandlungsstellen wirken hierbei als Praxispartner.

5. Auswertung des internationalen Schrifttums und Literaturdokumentation."

Die Aufgaben der Behandlungsstellen sind:

"1. Erfassung von Wilson-Kranken und deren Familien.

2. Fründiagnostik (in Zusammenarbeit mit der Zentralstelle) und Behandlung der homozygoten Genträger möglichst im praeklinischen Stadium.

3. Beratungen der Kranken und Familien auf genetischem, sozialem und rehabilitativem Gebiet.

4. Halbjährliche Befund- und Verlaufsberichte an die Zentralstelle".

Von den 64 in der DDR bekannten Familien mit Wilson-Kranken lernten die Verfasser 54 genau kennen. Bei 33 wurden Hausbesuche gemacht. Durch Hausbesuche werden die Familien am vollständigsten erfaßt. Außerdem können gleichzeitig "ambulant mögliche Untersuchungen für diagnostische - wie Blutentnahmen für Kupfer- und Coeruloplasminbestimmungen - und genetische Fragestellungen" zur Aufstellung einer Sippentafel durchgeführt werden (nach BACHMANN, LÖSSNER, BIESOLD, GÜNTHER, DIESSNER und EICHNER, 1975).

Tabelle 2: Erfassungsstand (April 1974) der Zentralstelle für Morbus WILSON in der DDR

Bezirk	Kranke lebend verstorben		Heterozygote Eltern u. Kinder der Kranken	gesunde Geschwister
Leipzig	9	5	7	10
Halle	6	-	10	5
Karl-Marx-Stadt	15	9	27	9
Dresden	7	1	13	5
Magdeburg	1	4	2	1
Erfurt	2	1	2	2
Gera	1	2	4	2
Suhl	-	-	-	-
Cottbus	1	-	2	6
Frankfurt/O.	2	-	2	2
Potsdam	4	3	7	7
Berlin	-	1	4	2
Rostock	4	5	7	4
Schwerin	3	1	2	4
Neubrandenburg	-	-	-	-
	<u>55</u>	<u>32</u>	<u>89</u>	<u>59</u>

Abb. 20 : aus BACHMANN, LÖSSNER, BIESOLD, GÜNTHER,
DIESSNER und EICHNER : Erfahrungen mit den
Familienbetreuungen bei der Wilsonschen Erkrankung.
Humangen. Beratung gen.belast. Personen
(Jena) 918 (1975) 133-139



Abb. 21 : DDR – Verwaltungsbezirke

Bei dem autosomal rezessiven Erbgang der Krankheit ist es notwendig, Geschwister (Erkrankungsrisiko 25 %) von Patienten auf Homozygotie des Gens zu untersuchen, um einen Morbus Wilson schon im praeklinischen Stadium zu erkennen bzw. auszuschließen. Die übrigen Verwandten haben nur ein geringes Erkrankungsrisiko, ein Befall ist jedoch nicht auszuschließen. Das Er-

krankungsrisiko nimmt mit dem Verwandtschaftsgrad ab, wird jedoch bei Ehen zwischen Blutsverwandten oder bei Ehen zwischen Angehörigen der Sippen beider Elternteile größer.

Für den Ausschluß von Morbus Wilson sind die Messungen des Serum-Cu- und Serum-Coeruloplasminspiegels nicht ausreichend, also auch nicht zur Heterozygotendifferenzierung. In der sogenannten "high-risk" Gruppe (Umgebung der Patienten) sind große Streuungen der Coeruloplasminspiegel beobachtet worden (n. BACHMANN, LÖSSNER, BIESOLD, GÜNTHER, DIESSNER und EICHNER, 1975).

Nach BACHMANN, LÖSSNER, BIESOLD, GÜNTHER, DIESSNER und EICHNER (1975) ist der Radiokupfertest (Messung der Verteilung des Cu-64 zwischen Albumin und Coeruloplasminfraktion im Serum) zur Verfolgung der Coeruloplasminsynthese geeignet, 1. um die Erkrankung sicher zu diagnostizieren, 2. um die Heterozygoten mit großer Wahrscheinlichkeit festzustellen und 3. zur Erkennung der Wilson-Kranken im praeklinischen Stadium. Es wird angenommen, daß die langsamere Coeruloplasminsynthese als Kriterium für den Heterozygotentest dienen kann.

SCHMID-RÜTER, FEIST, WESCH, ROSSNER und SCHÄRER (1973) geben folgende Untersuchungen für die Diagnostik des Morbus Wilson im präklinischen Stadium an:

1. Bestimmung von Kupfer und Coeruloplasmin im Serum (beide Parameter sind meistens schon im praeklinischen Stadium erniedrigt).
2. Messung der Kupferausscheidung im 24h-Urin ohne/unter Penicillaminbelastung.
3. histologische Untersuchung eines Leberbiopsiezylinders.
4. Bestimmung des Kupfergehalts der Leber aus Punktionsmaterial als sicherste Erkennungsmethode für einen Morbus Wilson.

KITTOE (1969) führt als diagnostisches Kriterium im praeklinischen Stadium die Erhöhung der Transaminasen an.

BACHMANN, LÖSSNER, BIESOLD, GÜNTHER, DIESSNER und EICHNER (1975) fassen zusammen: "Mit Hilfe einer Diskriminanzanalyse, in die die Kupfer- und Coeruloplasminspiegel sowie die Werte des Radio-Kupfer - Tests eingehen, gelingt es mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von rund 6 %, die gesunden Geschwister unserer Wilson-Kranken in homozygot Gesunde und heterozygote Träger des Wilson-Gens einzuteilen."

In der DDR wurde bei 35 von 59 Geschwistern der Radio-Cu-Test durchgeführt, danach geschah dann die Einteilung in homo- und heterozygot. BACHMANN, LÖSSNER, BIESOLD, GÜNTHER, DIESSNER und EICHNER (1975) schlagen außerdem vor, daß zur vollständigen genetischen Beratung der Wilson-Kranken die Empfehlung der Untersuchung des Ehepartners des Patienten gehöre. Zur Frage der Rehabilitation wird gesagt, daß 33 Kranke (70 %) in der DDR nach Therapie einer Voll- oder Teilbeschäftigung nachgehen.

Bei SASS - KORTSAK (1974) wird erwähnt, daß innerhalb einer Familie jüngere Verwandten des Patienten eher latent Wilson-krank sind als ältere. Oft sind jedoch auch in einer Familie große Unterschiede in Befallsalter und Symptomen. Deshalb müssen alle Verwandten, ohne das Altersverhältnis zum Patienten zu berücksichtigen, untersucht werden.

4.2. Schwangerschaft und Geburt

Die neuesten Arbeiten sind von MAREČEK und GRÁF (1975) und SCHEINBERG und STERNLIEB (1975).

MAREČEK und GRÁF (1975) beschreiben den Verlauf der

Schwangerschaft und Geburt der Kinder zweier Frauen mit der Wilsonschen Krankheit. Normalerweise sind die Coeruloplasminspiegel bei Schwangeren erhöht, bei beiden Probandinnen waren jedoch sowohl der Cu-Serum - Spiegel als auch der Coeruloplasmin - Serumspiegel während der gesamten Schwangerschaft niedrig; dieser Befund ist nach STÄHLER, STÄHLER und STURM (1972) pathognomonisch für die Wilsonsche Krankheit. Die Cu-Ausscheidung im Urin verminderte sich im Vergleich zu den Werten vor der Schwangerschaft (sonst bei Morbus Wilson erhöht). Nach MAREČEK und GRÁF (1975) ist die Wilsonsche Krankheit eine Kontraindikation für Schwangerschaft: 1. wegen der Gefahr der genetischen Schädigung des Foeten, 2. wegen der Gefahr einer Dekompensation der Leberschädigung für die Mutter. Wilson-Patientinnen, die an Leberzirrhose und portaler Hypertension leiden, sollten lieber durch Kaiserschnitt entbunden werden. Die Kinder der Wilson-Patientinnen müssen für einige Monate nach der Geburt beobachtet werden. Wenn nach 6 Monaten bei den Kindern ein normaler Coeruloplasminspiegel im Serum gemessen wird, ist dies das Zeichen für eine normale Entwicklung.

Die Kinder der beiden Probandinnen waren gesund. Gleichzeitig besserte sich der Zustand, besonders die neurologischen Symptome, der Patientinnen nach der Geburt ihrer Kinder.

SCHEINBERG und STERNLIEB (1975) wie auch ALBUKERK (1973) und WALSHE (1973) untersuchten die Wirkung der Penicillamintherapie auf Schwangerschaften. SCHEINBERG und STERNLIEB (1975) und WALSHE (1973) kamen zu dem Ergebnis, daß Schwangerschaft und Geburt durch Penicillamintherapie (die für die Mutter notwendig ist) nicht beeinträchtigt werden und der Foetus nicht geschädigt wird, obwohl SCHEINBERG und

STERNLIEB (1975) auch von einer wegen Cystinurie mit Penicillamin behandelten Frau berichten, deren Kind generalisierte Bindegewebsschädigungen hatte. SCHEINBERG und STERNLIEB (1975) raten jedoch von einer Schwangerschaft bei Patientinnen mit manifester Leberinsuffizienz und blutenden Ösophagusvarizen ab. ALBUKERK (1973) erwähnt die verminderte Fruchtbarkeit von Morbus Wilson - Patientinnen wegen frühen Beginns der chronischen Leberkrankheit und menstruellen Unregelmäßigkeiten, gibt jedoch auch an, daß es Fälle von Geburten gesunder Kinder bei mit Penicillamin behandelten Frauen gibt. Er selbst hat jedoch eine Patientin untersucht, bei der während ihrer ersten Schwangerschaften eine Besserung ihres neurologischen Status auftrat, die jedoch nach Beginn der Penicillamintherapie zwei Aborte hatte. ALBUKERK (1973) nimmt an, daß der Foetus durch die Penicillamintherapie und die Cu-arme Diät der Mutter zu wenig Kupfer erhielt. Das Kupfer ist jedoch als Biokatalysator für viele Enzyme notwendig. Außerdem scheint (nach ALBUKERK, 1973) Penicillamin die Plazentaschranke zu überwinden und Mißbildungen beim Foeten, die zum Abort führen, hervorzurufen.

5. Zusammenfassung

1) Über die Wilson'sche Krankheit (Morbus Wilson, hepato-lentikuläre Degeneration) wurden in den Jahren 1967-1977 insgesamt 740 Einzelarbeiten, Handbuchbeiträge und Zusammenfassungen veröffentlicht.

Der Morbus Wilson wird zu den "inborn errors of metabolism" (CUMINGS, 1948) gezählt. Die Störung liegt im Kupferstoffwechsel.

Die Wilson'sche Krankheit ist ein im klinischen Bild stark variierendes Krankheitsbild mit großer inter- und intrafamiliärer Variabilität.

2) Der Morbus Wilson wird bei allen Rassen beobachtet, wenn auch in unterschiedlicher Häufigkeit. Die zwischen 1967 und 1977 veröffentlichten Arbeiten stammen größtenteils aus den USA, Großbritannien, Deutschland, Frankreich, der UdSSR, Polen, Japan und Italien. Aus den südamerikanischen Ländern, aus Südosteuropa, den Ländern des vorderen und mittleren Orients, Australien, Kanada, Afrika und den kleineren europäischen Ländern wie der Schweiz, den Niederlanden, der Tschechoslowakei, Spanien, den Skandinavischen Ländern, Österreich, Belgien und Irland liegen nur einzelne Veröffentlichungen vor. Arbeiten aus China werden in den Zentralblättern nicht referiert.

3) Der Erbmodus der Wilson'schen Krankheit ist nach Familienbefunden und populationsgenetischen - demographischen Untersuchungen autosomal-rezessiv. Die große phänotypische Variabilität der Krankheit beruht nach den Ergebnissen verschiedener Untersuchungen wahrscheinlich auf der Wirkung eines polyphänen Gens und modifizierender Nebengene, vielleicht auch auf Umwelteinflüssen.

Auch die durch Elektrophorese gefundenen Coeruloplasminvarianten und die unterschiedlichen Coeruloplasminspiegel im Serum werden auf genetische und Umweltfaktoren zurückgeführt.

Der pathogenetische Defekt ist noch nicht vollständig bekannt. Heute wird angenommen, daß die Ursache der Krankheit in der Störung des Cu-Einbaus in das Coeruloplasmin besteht.

4) Familien- und Geschwisteruntersuchungen haben gezeigt, daß es sich beim Morbus Wilson um eine familiäre, gehäuft in Geschwisterreihen und in der Regel nur in einer Generation auftretende Krankheit handelt. Auffällig ist die größere Häufigkeit und frühere Manifestation der Krankheit bei Patienten, deren Eltern blutsverwandt sind. Die Ergebnisse sprechen für ein autosomal-rezessives Erbleiden.

5) Weitere populationsgenetische - demographische Untersuchungen ergaben, daß die Wilson'sche Krankheit nicht mehr zu den sehr seltenen Krankheiten zählt. SASS - KORTSAK (1974) spricht von weltweitem Vorkommen des Morbus Wilson. In den USA schätzen STERNLIEB und SCHEINBERG (1968) und STERNLIEB (1976) die Häufigkeit der Krankheit auf $1 / 100\,000 - 200\,000$. Die Genfrequenz beträgt dort nach ihren Untersuchungen $1 / 200$. ARIMA und SANO (1968) kamen in Japan zu ähnlichen Ergebnissen; die von ihnen ermittelte Genfrequenz ist $3,3 \times 10^{-3} - 6,6 \times 10^{-3}$ ($\hat{=} \approx 1/200$). Bei der auf Mikura Island isoliert lebenden Bevölkerung wurde eine Genfrequenz von $1/100$ errechnet. Auch TSCHUMI, COLOMBO und MOSER (1973) hatten bei ihren Untersuchungen in der Schweiz ähnliche Ergebnisse. Die ermittelte Frequenz betrug $22 : 10^6$, die Autoren nehmen jedoch eine weit größere Häufigkeit für die Krankheit an ($\approx 1 : 45\,000$; die Genfrequenz wäre dann $\approx 1 : 200$). Arbeiten von WALSHE (1975),

BACHMANN, LÖSSNER, BIESOLD, GÜNTHER, DIESSNER und EICHNER (1975) und DASTUR, MANGHANI und WADIA (1968) bestätigen, daß der Morbus Wilson keine so seltene Krankheit ist, wie ursprünglich angenommen. WALSHE (1975) beobachtete in Großbritannien neun Patienten von Januar bis Juli 1975. BACHMANN, LÖSSNER, BIESOLD, GÜNTHER, DIESSNER und EICHNER (1975) berichten aus der DDR von 64 bekannten Familien mit 53 Wilson-Patienten im Jahre 1974. DASTUR, MANGHANI und WADIA (1968) untersuchten 18 indische Familien mit 25 Wilson-Patienten und 105 Geschwistern.

6) Da die Träger des "Wilson-Gens" im präsymptomatischen Stadium und ohne klinische Manifestation schwer zu ermitteln sind - als aussagungskräftigste und am leichtesten durchführbare Methode, um Heterozygote von Gesunden und Homozygoten zu unterscheiden, gilt heute die Ganzkörpermessung des Kupfers nach einer einmaligen intravenösen Gabe radioaktiven Kupfers (Cu-67) - gibt es nur begrenzte Möglichkeiten für frühzeitige genetische Beratung in der Bevölkerung. Die Ermittlung von Wilson-Kranken im präklinischen Stadium ist jedoch deshalb wichtig, weil die Behandlung der Krankheit im präsymptomatischen Stadium mit Penicillamin eine gute Prognose hat. Auch die erwähnte Methode ist als Suchtest nicht für die ganze Bevölkerung, sondern nur in Familien mit bekannten Wilson-Kranken anzuwenden.

In bezug auf Schwangerschaft und Geburt bei Wilson-Patientinnen bestehen unterschiedliche Auffassungen. Die Autoren sind sich jedoch einig, daß eine Schwangerschaft für die an der Wilson'schen Krankheit leidende Mutter und das Kind risikoreich ist.

LITERATURVERZEICHNIS

(Zusammenstellung der in den Jahren 1967-1977 veröffentlichten Arbeiten über die Wilson'sche Krankheit (Gesamtübersicht))

- 1) ABENDSCHEIN, T., PRZUNTEK, H., WESCH, H., GÄNG, V.:
Homo- und Heterozygotendifferenzierung bei
Morbus Wilson
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 81 (1975) 1336-1339
- 2) ABENDSCHEIN, T., PRZUNTEK, H., WESCH, H., GÄNG, V.:
Fortschritte: Homozygoten- und Heterozygoten-
differenzierung, Therapie und Verlaufskontrolle bei
4 Wilson-Familien
Münch. Med. Wschr. 117 (20) (1975) 842
- 3) ADLERCREUTZ, H., EISALO, A., HEINO, A., LUUKKAINEN, T.,
PENTTILÄ, J., SAUKKONEN, H.: Investiga-
tions on the effect of an oral contraceptive and its
components on liver function, serum proteins, cop-
per, ceruloplasmin and gammaglutamyl peptidase
in postmenopausal women
Scand. J. Gastroent. 3 (1968) 273
- 4) AGARWAL, D.P., SRIVASTAVA, L.M., BENKMANN, H.G.,
GOEDDE, H.W.: Studies on the polymorphism of
C 3, Tf and Bg in Down's syndrome and other
diseases
Humangenetik 29/1 (1975) 23-28
- 5) AGNOLI, A., CASACCHIA, M., FIESCHI, C.: Aspetti clinici
della degenerazione epatolenticolare studio del
"turnover" del rame in alcune sindromi extra-
piramidali
Recent Progr. Med. (Roma) 49 (1970) 385-398
- 6) AKSAMIJA - RIZVIĆ, B.: Wilson's disease treated with peni-
cillamine (author's transl.)
Lijec Vjesn 98 (8) (1976) 430-431
- 7) AKSOY, M., CAMLI, N., DINCOL, K., ERDEM, S.,
AKGÜN, T.: Osseous Changes in Wilson's disease
Radiol. Vol. 102, No.3 (1972) 505-509

- 8) AKSOY, M., ÖZDEMİR, C., BERKOL, S., BIYAL, F., ERDEM, S., DINCOL, K., ÜCÜNCÜ, J.:
Hipersplenizm bulguları gösteren dört Wilson hasta-
likli (Hepatolenikuler dejenerasyon) kardeste gene-
tik ve biosimik incelemeler
Bull. Fac. Med. (Istanbul) 31 (1968) 193-205
- 9) AKSOY, M., ERDEM, S.: Wilson's disease in Turkey,
a review of 49 cases in 41 families
New Istanbul Contrib. Clin. Sci. 11 (2) (1975) 92-97
- 10) AKSOY, M., CAMLI, N., DILSEN, G., KOCAC, N., ERDEM, S., OZDOGAN, E., DINCOL, K.:
Osteoarticular pains and changes in Wilson's disease:
a radiological study in 14 patients in 9 Turkish
families
Acta Hepatogastroenterol (Stuttg.) 22 (3) (1975)
164-170
- 11) ALBUKERK, J.N.: Wilson's disease and pregnancy. A case
report
Fertil Steril 24 (1973) 494-497
- 12) ALEXANDER, N.M., BENSON, G.D.: Superoxide dismutase
activity (erythrocuprein) in Wilson's disease
Life Sci 16 (7) (1975) 1025-1032
- 13) ALLORO, L., PECORARI, T.: Aspetti di patologia chimica in
due casi di morbo di Wilson
Riv. Sper. Freniat. 92 (1968) 1381-1401
- 14) ANZIL, A.P., HERRLINGER, H., BLINZINGER, K.,
HELDRICH, A.: Ultrastructure of brain and nerve
biopsy tissue in Wilson's disease
Arch. Neurol. (Chic.) 31/2 (1974) 94-100
- 15) ANZIL, A.P.: Primary defect in hepatolenticular degeneration
Brit. Med. J. 5912 (1974) 225-226
- 16) ARIMA, M., KOMIYA, K.: Prevention of Wilson's disease
- a long term follow-up
Paediatr. Univ. Tokyo 18 (1970) 22-24
- 17) ARIMA, M., SANO, I.: Genetic studies of Wilson's disease
in Japan
Birth Def. Orig. Art. Ser. 4 (1968) 54-59

- 18) ARIMA, M., KOMYA, K., FUYISAWA, A.: Prevention of Wilson's disease in asymptomatic patients
Proc. Aust. Ass. Neurol. 5 (1968) 197-201
- 19) ARIMA, M.: Treatment of Wilson's disease
Clin. Endocrinol (Tokyo) 19 (1971) 44-47
- 20) ARORA, O.P., JAIN, K.P., SOBTI, P.:
Hepatolenticular degeneration (Case report and review of literature)
J. Ass. Phys. India 15 (1967) 79-82
- 21) ASATOOR, A.M. et al.: Urinary excretion of peptides and of hydroxyproline in Wilson's disease
Clin. Sci. Mol. Med. 51 (4) (1976) 369-378
- 22) ASKANAS, W., STRUMIEN, M.: Przypadek zwyrodnienia watrobowo-soczewkowego z nietypowymi objawami
Neurol. Neurochir. Pol. 3 (1969) 67-70
- 23) ASPERGER, H.: Heilpädagogik, 5. Aufl.
Springer Wien (1968) 124
- 24) ATSUBA, Y., NAKAHACHI, T., TERA, T.: Effects of the combined administration of glutathione and D-penicillamine on the urinary copper excretion in Wilson's disease
Brain Nerve (Tokyo) 20 (1968) 187-195 (Jap)
- 25) AUBRY, J.: Entretiens avec un jeune garçon atteint de maladie de Wilson. Relation du malade avec le cuivre et les médecins
Arch. Franc. Pediatr. 24 (1967) 104-105
- 26) BACHMANN, H., BIESOLD, D., EICHNER, B., GÜNTHER, K., LÖSSNER, J., WEISE, H., WILLGERODT, H.: Zur Diagnose und Differentialdiagnose der hepato-zerebralen Degeneration (Westphal-Strümpell-Wilsonsche Erkrankung)
Zeitschr. Ärztl. Fortbild. (Jena) 66 (1972) 670-674
- 27) BACHMANN, H., LÖSSNER, J., BIESOLD, D., GÜNTHER, K., DIESSNER, H., EICHNER, B.: Erfahrungen mit den Familienbetreuungen bei der Wilsonschen Erkrankung
Humangen. Beratung gen. belast. Personen (Jena)
Bach, H. ed. QZ 50 H 918 (1975) 133-139

- 28) BADIU, G.: Ceruloplasmin activity in spinocerebellar degeneration
Rev. Roum. Neurol. 9 (1972) 15-18
- 29) BAJATZADEH, M., WALTER, H.: Studies on the population genetics of the ceruloplasmin polymorphism
Humangenetik 8 (1969) 134-136
- 30) BALCELLS, A. et al.: Hepatolenticular degeneration (Wilson's disease) prolonged treatment with D-Penicillamine in 3 cases
Rev. Clin. Esp. (Madrid) 143 (2) (1976) 157-164
- 31) BANDARCHUK, A.N., VAKHARLOVSKY, V.G., KLIORIN, A.I., MELYUCHEVA, L.A., SHAVLOVSKY, M.M., YAKOVKINA, E.O., NEIFAKH, S.A.:
Early diagnosis of hepatolenticular degeneration in children
Vopr. Okhr. Materin Det. 20 (12) (1975) 28-33
(Engl. Abstr.) (Rus)
- 32) BARBEAU, A., FRIESEN, H.: Treatment of Wilson's disease with L-dopa after failure with penicillamine
Lancet 1 (1970) 1180-1181
- 33) BASQUIN, M.: Hysteria, schizophrenia, Wilson's disease
Rev. Neuropsychiatr. Infant. 23 (1975) 195-200
(Engl. Abstr.) (Fre)
- 34) BAUMGARTNER, G.: Die Therapie des Morbus Wilson
Dtsch. Med. Wschr. 94 (1969) 501-502
- 35) BEARN, A.G.: Wilson's disease
The Metabolic Basis of Inherited Disease ed. by J.B. Stanbury, J.B. Wyngaarden, D.S. Fredrickson, 3rd ed.
New York : McGraw Hill (1972) 1033-1050
- 36) BEART, R.W., PUTNAM, C.W., PORTER, K.A., STARZL, T.E.:
Letter: Liver transplantation for Wilson's disease
Lancet 2 (1975) 176-177
- 37) BECKNER, W.M., STRICKLAND, G.T., LEU, M.L., O'REILLY, S.: External gamma scintillation counting of ^{67}Cu over the liver and other sites in patients with Wilson's disease, family members and controls
J. Nucl. Med. 10 (1969) 320

- 38) BEKHTEREVA, N.P., BANDARCHUK, A.N., SMIRNOV, V.M.
et al.: Lechebnye élektrostimuliatsii glubokikh
struktur mozga
Vopr. Neirokhir 36 (1972) 7-12 (Engl. Abstr.)
- 39) BELEKOVA, R.B.: O bolezni konovalova-vil'sona
Zdravookhr Kirg 2 (1976) 51-53
- 40) BELKIN, M., CHAJEK, T., ZEIMER, R., FRIEDMAN, G.:
Non invasive quantitation of corneal copper in hepa-
tolenticular degeneration (Wilson's disease)
Lancet 1 (1976) 391-392
- 41) BELL, G.E., SLIVKA, D.C., HUSTON, J.R.: The renal
clearance of aminoacids in a patient with Wilson's
disease during penicillamine treatment
J. Lab. Clin. Med. (St.Louis) 71/1 (1968)
113-121
- 42) BENNETT, R.A., HARBILAS, E.: Wilson's disease with
aseptic meningitis and penicillamine-related
cheilosis
Arch. Intern.Med. (Chicago) 120 (1967) 374-376
- 43) BENSON, G.D.: Chronic active liver disease with excessive
hepatic copper storage
Gastroenterol 64 (1973) 153
- 44) BERIO, A., VENTO, R., DI STEFANO, A.: Favorevoli risul-
tati dell'associazione dell L-dopa e della amanta-
dina alla penicillamina nella terapia del morbo di
Wilson
Minerva Pediatr. 25 (1973) 807-813 (Engl.Abstr.)
- 45) BERRY, W.R., ARONSON, A.E., DARLEY, F.L., GOLD-
STEIN, N.P.: Effects of penicillamine therapy
and low-copper diet on dysarthria in Wilson's
disease (hepatolenticular degeneration)
Mayo Clin. Proc. 49 (1974) 405-408
- 46) BERRY, W.R., DARLEY, F.L., ARONSON, A.E.: Dysarthria
in Wilson's disease
J. Speech Hear Res. 17 (1974) 169-183
- 47) BICKEL, H., CLEVE, H.: Metabolische Schwachsinnformen:
Wilsonsche Krankheit (hepatolenticuläre Degeneration)
In: Becker, P.E.: Humangenetik V/2 (Thieme:
Stuttg.) (1967) 263

- 48) BIESOLD, D., GÜNTHER, K.: Improved method for investigation of copper metabolism in patients with Wilson's disease using ^{64}Cu
Clin. Chim. Acta 42/2 (1972) 353-359
- 49) BIRCH, C.A.: Kinnier Wilson's disease and Wilson's sign.
S.A. Kinnier Wilson (1878-1937)
Practitioner 212 (1974) 263-264
- 50) BLATTNER, R.J.: Hemolytic anemia associated with Wilson's disease
J. Pediat. 71 (1967) 284-287
- 51) BLEHOVÁ, B., HEYROVSKÝ, A., NEBUDOVÁ, J.:
Wilsonova choroba
Cas Lek Cesk 111 (1972) 195-198 (Engl.Abstr.)
- 52) BOCQUET, L., JEROME, H., TURPIN, R.: Les lésions hépatiques de la maladie de Wilson préclinique. Intérêt du dépistage.
Ann. Pediat. (Paris) 14 (1967) 1369-1374
- 53) BONDARCHUK, A.N., BORODKIN, J.S., VAKHARLOVSKII, V.G.: O kompleksnom medikamentoznom i khirurgicheskom lechenii gepato-lentikuliarnoi degeneratsii
Vopr. Neirokhir. 1 (1975) 40-44
- 54) BORGLIN, N.E., HEIKENSKJÖLD, F.: Studies on serum copper in pregnancy
Acta Obstet. Gynec. Scand. 46 (1967) 119-125
- 55) BOUDIN, G., PEPIN, B., MILHAUD, M., JEROME, H., PACILLY, A.: Etude anatomo-clinique d'un cas de maladie de Wilson traitée par les chélateurs pendant cinq ans
Rev. Neurol. (Paris) 118/1 (1968) 27-35
- 56) BOUDIN, G., PEPIN, B.: Our experience in the treatment of Wilson's disease with penicillamine and sodium diethyl-dithiocarbamate
Birth Defects Orig. Art. Ser. IV/2 (1968) 134-135
- 57) BOUDIN, G., PEPIN, B., GODEAU, P., VERNAUT, J.C., GOUEROU, H.: Lupus érythémateux induit par la pénicillamine au cours d'une maladie de Wilson
Ann. Med. Interne (Paris) 122 (1971) 269-273

- 58) BOULARD, M., BLUME, K.G., BEUTLER, E.: The effect of copper on red cell enzyme activities
J. Clin. Invest. 51 (1972) 459
- 59) BOWLER, K., DUNCAN, C.J.: The effect of copper on membrane enzymes.
Biochim. biophys. Acta (Amst.) 196 (1970) 116-119
- 60) BOZÓTI, M.M., DE OLIVEIRA, C.A.B., OTTO, P.A.:
Doença de Wilson. A apresentação de uma família com quatro casos de degeneração hêpato-lenticular Hospital (Rio de J.) 77 (1970) 1200-1227
(Engl.Abstr.)
- 61) BRAILSKY, C., KOLARSKI, V., KRASTEV, I.: Untersuchungen über die hepatolentikuläre Degeneration und Ergebnisse ihrer Dauerbehandlung
Dtsch. Z. Verdau. Stoffwechselkr. 30 (1970) 35-42
- 62) BRAILSKI, H., KOLARSKI, V., KRASTEV, B., KONSTANTINOVA, B.: Studies on hepatolenticular degeneration (Wilson Konovalovs disease) (Bulgarian)
Vutr. Bolesti (Sofiy) 8 (1969) 283-293
Ref.: Exc. Med. Hum. Gen. 9 (1971) 175
- 63) BRANDT, G.: Diagnose der abdominellen Form des Morbus Wilson
Dtsch. Med. Wschr. 97/52 (1972) 2006-2009
- 64) BRANDT, G.: Wilsonsche Kupferspeicherkrankheit
Medizin 4 (1974) 114-117
- 65) BRANDT, G.: Ikterus und Schlangenbiß - Hämolytische Krise und Frühmanifestation des Morbus Wilson.
Therapiewoche 25/37 (1975) 5222
- 66) BRANDT, G.: Möglichkeiten und Grenzen der Diagnose Kupferspeicherkrankheit aus Biopsiematerial der Leber
Beitr. Pathol. 152 (1974) 151-162 (Engl. Abstr.)
- 67) BUCHANAN, G.R.: Acute hemolytic anemia as a presenting manifestation of Wilson's disease
J. Pediat. 86/2 (1975) 245-247
- 68) BUCKNALL, W.E., HASLAM, R.H.A., HOLTZMAN, N.A.: Kinky hair syndrome : Response to copper therapy
Pediatr. 52 (1973) 653-657

- 69) BUCUR, I., HASSELGREN, K.H. : Letter: Treatment of Wilson's disease
Lancet 2 (1975) 1218
- 70) BUECHL, H., KLUMAS, M. : Pathologie des Kupferstoffwechsels
Ther. d. Gegenw. 108 (1969) 707
- 71) BURCH, P.R.J.: Systematics of the age dependance of some neurological disorders
Acta Genet. Med. Gemell. (Roma) 23 (1974) 157-172
- 72) BURROWS, S., PEKALA, B. : Serum copper and ceruloplasmine in pregnancy
Amer. J. Obstet. Gynec. 109 (1971) 907-909
- 73) CABRER, B., VIVANCOS, J., COLL, J. : Hepatolenticular degeneration. Presentation of a case.
An. Med. (Med.) 60/7 (1974) 585-588
- 74) CAILLE, B., HARPEY, J.-P., LEJEUNE, C., SUDRE, Y., TURPIN, R.: Syndrome lupique induit par la D-penicillamine au cours d'une maladie de Wilson: étude clinique d'une observation
Ann. Med. Interne (Paris) 122 (1971) 255-260
- 75) CAIRNS, J.E., WALSHE, J.M.: The Kayser-Fleischer ring
Trans. Ophthalmol. Soc. UK 90 (1970) 187-190
- 76) CAIRNS, J.E., WILLIAMS, H.P., WALSHE, J.M.: "Sunflower cataract" in Wilson's disease
Brit. Med. J. 3 (1969) 95-96
- 77) CALDARINI, G., GIORDANO, P.L., PARACCHI, G.: Rilievi genetici anatomo-clinici e terapeutici su due casi di morbo di Wilson
Folia Hered. Pathol. (Milano) (1968) 23-38 (Engl. Abstr.)
- 78) CALLAGHAN, N., MC COY, D.G. : Acquired chronic hepatocerebral degeneration with splenic vein occlusion
J. Irish Med. Ass. 60 (1967) 118-120
- 79) CAMPANELLA, G., GILLARDI, U., GERMINARIO, L.: Contributi allo studio della degenerazione epato-lenticolare (morbo di Wilson) I. Dépistage e diagnosi precoce
Acta Neurol. (Napoli) 26 (1971) 403-422 (Engl. Abstr.)

- 80) CAMPANELLA, G., LAMBERTI, P.: Contributi allo studio della degenerazione epato-lenticolare (morbo di Wilson) IV. Un caso con decorso clinico atipico senza anello de Kayser-Fleischer
Acta Neurol. (Napoli) 26 (1971) 449-456
(Engl. Abstr.)
- 81) CANELAS, H.M., JORGE, F.B., TOGNOLA, W.A.: Metabolic balances of copper in patients with hepato-lenticular degeneration submitted to vegetarian and mixed diets
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 30 (1967) 371-373
- 82) CAPON, A., HUYSMAN, E., MOERMAN, CH., TOTH, L.C.: Manifestations convulsives dans la maladie de Wilson
Schweiz. Arch. f. Neurol., Neurochir. u. Psych. 113/2 (Zürich) (1973) 209
- 83) CARMICHAEL, B.M.: Wilson's disease: the role of penicillamine
Milit. Med. 134 (1969) 1336-1339
- 84) CARRICO, R.J., DEUTSCH, H.F.: The presence of zinc in human cytocuprein and some properties of the apoprotein
J. Biol. Chem. 245 (1970) 723
- 85) CARRICO, R.J., DEUTSCH, H.F.: Isolation of human hepatocuprein and cerebrocuprein. Their identity with erythrocuprein
J. Biol. Chem. 244 (1969) 6087
- 86) CARRICO, R.J., DEUTSCH, H.F.: Some properties of ceruloplasmin from patients with Wilson's disease
Biochem. Med. 3 (1969) 117-129
Ref.: Genetic Abstr. 3 (1970) 568
- 87) CARRICO, R.J., DEUTSCH, H.F., BEINERT, H., ORME - JOHNSON, W.H. : Some properties of an apoceruloplasmin-like protein in human serum.
J. Biol. Chem. 244 (1969) 4141
- 88) CASANOVAS, J., CASANOVAS, R.: Atypical ocular manifestations of Wilson's disease
Arch. Soc. Esp. Oftal. 31/10 (1971) 607-612
- 89) CASTAN, P.: La myélinolyse centrale dans la dégénérescence hépato-lenticulaire. Essai sur sa signification
Rev. Neurol. (Paris) 117 (1967) 391-409

- 90) CATTERALL, R.D.: Fatal reaction to phenylbutazone in a patient with Reiter's disease
Brit. J. Vener. Dis. 42 (1968) 151-153
- 91) CAVALLINO, R., GROSSMAN, H.: Wilson's disease: presenting with rickets
Radiol. 90 (1968) 493-494
- 92) CAVANAGH, J.B., KYU, M.: Type II Alzheimer change, experimentally produced in astrocytes in the rat
J. Neurol. Sci. 12 (1971) 63-75
- 93) CECCARELLI, B., GIORDANO, P.L., PARACCHI, G.:
Studio clinico di un caso di morbo di Wilson con osservazioni dell'ultrastruttura epatica
Acta Neurol. (Napoli) 24 (1969) 285-289
- 94) CECIO, A., DEL VECCHIO BLANCO, C., DI SIMONE, A.
et al.: Aspetti citoistologici del fegato nel morbo di Wilson
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 50/18 (1974) 1512-1515
- 95) CHAJEK, T.: Use of the 198-Au liver scan in assessing the therapeutic effect of penicillamine in Wilson's disease
Postgrad. Med. J. 50 (579) (1974) 56-58
- 96) CHALMERS, T.C.: Prophylactic treatment of Wilson's disease
New Eng. J. Med. 278 (1968) 910
- 97) CHARLEBOIS, G., CADOTTE, M., BARBEAU, A.: Cutis hyperelastica après administration prolongée de pénicillamine chez une patiente atteinte de maladie de Wilson
Union Med. Can. 101 (1972) 893-895 (Engl. Abstr.)
- 98) CHITRE, V.S., PUNEKAR, B.D.: Changes in serum copper and PPD-oxidase in different diseases. II. Comparative studies in Wilson's disease, schizophrenia and Parkinsonism
Indian J. Med. Res. 58 (1970) 563-573
- 99) CHRISTELER, A., DELACRÉTAZ, J.: Lésions cutanées tardives dues à la pénicillamine chez un patient atteint de maladie de Wilson
Dermatologica (Basel) 139 (1969) 301-306

- 100) CIMPEANU, E., TARANU, A.L., MORARIU, M., WEISS, G.:
Degenerescenta hepato-lenticulara consideratii
patogenetice si genetice
Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi 75 (1971)
583-590 (Engl.Abstr.)
- 101) CLEMETSON, C.A.B.: Caeruloplasmin and green plasma
Lancet 2 (1968) 1037
- 102) COOPERBERG, L., SCHUSCHEIM, I., MICKEVICIUS, A.E.,
FERNANDEZ, E.D.: Conceptos actuales de la
fisiologia del cobre y de la enfermedad de wilson
Rev. Clin. Esp. 111/5 (1968) 533-538
Ref.: Excerpt. Med. Neurol. Neurosurg. 22/8
(1969) 6191
- 103) COTZIAS, G.C., PAPAVALILIOU, P.S., HUGHES, E.R.,
TANG, L., BORG, D.C.: Slow turnover of
manganese in active rheumatoid arthritis accelerated
by prednisone
J. Clin. Invest. 47 (1968) 992-1001
- 104) COWEN, A.E., KORMAN, M.G., HOFMANN, A.F., GOLD-
STEIN, N.P.: Biliary Bile Acid Composition in
Wilson's Disease
Mayo Clin. Proc. 50 (1975) 229-233
- 105) COX, D.W.: A screening test for Wilson's disease and its
application to psychiatric patients
Canad. Med. Ass. J. 96 (1967) 83-86
- 106) COX, D.W.: Genetic and environmental influences on the serum
protein caeruloplasmin
Ph. D. thesis, McGill University, Montreal, 1968
- 107) COX, D.W., FRASER, F.C., SASS-KORTSAK, A.:
A genetic study of Wilson's disease:
Evidence for heterogeneity
Amer. J. hum. Genet. 24 (1972) 646-666
- 108) COX, D.W., ASPIN, N., SASS-KORTSAK, A.: Identification
of Wilson's disease heterozygotes using copper-64
or copper-67 (abstr.)
Proceedings 4th International Congress of Human
Genetics, Paris, Sept. 1971, 190

- 109) CUMINGS, J.N.: Inborn errors of metabolism in neurology
(Wilson's disease, Refsum's disease and lipidoses)
Proc. R. Soc. Med. 64 (1971) 313-322
- 110) CUMINGS, J.N.: Trace metals in the brain and Wilson's disease
Clin. Pathol. 21 (1968) 1
- 111) CURCIO, F.I., HERMIDA, M.E., SCORNIK, J.S.: Degene-
ración hepatolenticular
Prensa Med. Argent. 58 (1971) 1679-1690
(Engl. Abstr.)
- 112) CZLONKOWSKA, A.: A study of haemolysis in Wilson's
disease
J. Neurol. Sci. 16 (1972) 303-314
- 113) CZLONKOWSKA, A.: Problemy hemolizy w chorobie Wilsona
Neurol. Neurochir. Pol. 6 (1972) 879-883
- 114) CZLONKOWSKA, A.: Niektóre problemy diagnostyki labora-
toryjnej w zwyrodnieniu
Neurol. Neurochir. Pol. 7 (1973) 1-4
- 115) CZLONKOWSKA, A., WEHR, H., GALEWICZ, A. et al.:
Zastosowanie miedzi radioaktywnej w diagnostyce
choroby Wilsona
Pol. Tyg. Lek. 28 (1973) 597-599
- 116) CZLONKOWSKA, A., GALEWICZ, A., RODO, M.: Obser-
vations on copper metabolism in Wilson's disease
Acta Univ. Carol. [Med. Monogr.] (Praha)
56 (1973) 175-177
- 117) CZLONKOWSKA, A., CZLONKOWSKI, A.: Penicylamina oraz
inne metody leczenia choroby Wilsona
Neurol. Neurochir. Pol. 9/3 (1975) 401-406
- 118) CZLONKOWSKA, A.: Poziom immunoglobulin w surowicy
krwi pacjentów choroba Wilsona
Neurol. Neurochir. Pol. 8/5 (1974) 663-667
- 119) CZLONKOWSKA, A.: Badania nad dysfunkcją immunologiczną
w zwyrodnieniu wątrobowo-soczewkowym
Neurol. Neurochir. Pol. 7 (1973) 223-227
(Engl. Abstr.)

- 120) CZLONKOWSKA, A., KONOPKA, L.: Czas przeżycia krwinek czerwonych znakowanych Cr-51 w chorobie Wilsona
Pol. Tyg. Lek. 27/42 (1972) 1638-1640
- 121) CZLONKOWSKA, A., MILEWSKI, B.: Immunological observations on patients with Wilson's disease
J. Neurol. Sci. 29/2-4 (1976) 411-421
- 122) CZLONKOWSKA, A.: The effect of long term treatment with d-penicillamine on the humoral immune response in patients with Wilson's disease
Mater. Med. Pol. 8/1 (1976) 48-50
- 123) DACIE, J.V.: Secondary or symptomatic haemolytic anaemias.
In: Dacie, J.V. The haemolytic anaemias, congenital and acquired, part 3, 2nd ed.,
London: Churchill (1967) 826-837
- 124) D'ADDABBO, A., DAMATO, V., GERMINARIO, L., CAMPANELLA, G., BOCCUNI, N.: Contributi allo studio della degenerazione epato-lenticolare (morbo di Wilson) III. Localizzazione epatica de Cu-64: studio scintigrafico e dinamica prima e dopo trattamento con B.A.L. e D-penicillamina
Acta Neurol. (Napoli) 26 (1971) 436-448
(Engl. Abstr.)
- 125) DAMASKE, E., ALTHOFF, W.: Neuritis nervi optici bei einem Kind mit Wilsonscher Krankheit
Klin. Monatsbl. Augenheilk. 160 (1972) 168-175
(Engl. Abstr.)
- 126) DANKS, D.M.: Editorial: Steely hair, mottled mice and copper metabolism
New Eng. J. Med. 293/22 (1975) 1147-1149
- 127) DANKS, D.M., STEVENS, B.J.: Diagnosis of Wilson's disease in children with liver disease. A report of two families
Lancet 1 (1969) 22-25
- 128) DASTUR, D.K., MANGHANI, D.K.: The liver in Wilson's disease. Some histochemical and histological aspects
Indian J. Path. Bact. 10 (1967) 177

- 129) DASTUR, D.K., MANGHANI, D.K., WADIA, N.H.:
Wilson's disease in India. I. Geographic, genetic
and clinical aspects in 16 families
Neurology 18 (1968) 21-31
- 130) DASTUR, D.K.: The broad field of neuropathology. A. 1000
brain "tumours". B. The encephalitides. C. Wil-
son's disease in India
Neurol. India 15 (1967) 51-69
- 131) DAVID, T.J., AJDUKIEWICZ, A.B.: Palmar dermatoglyphs
in Wilson's disease
Brit. Med. J. 3 (1972) 825-826
- 132) DAVIDENKOVA, E.F., NEIFAKH, S.A., BUTOMU, I.V.:
Osobennosti techeniia i nerusheniia obmena medi
i tseruloplazmina pri gepato-tserebral' noi dis-
trofii
Zh Nevropat. Psikhiat. Korsakov 67 (1967) 982-990
- 133) DAVIDENKOVA, E.F., KOSTOMAROVA, M.S.: K voprosu
o klinike i priznakakh geterozigotnosti pri rannikh
rigidno-aritmo-giperkineticheskikh formakh gepato-
tserebral' noi distrofii
Vop. Psikhiat. Nevropat. 13 (1968) 111-115
- 134) DAVIS, L.J. GOLDSTEIN, N.P.: Psychologic investigation of
Wilson's disease
Mayo Clin. Proc. 49 (1974) 409-411
- 135) DEBRAY, J., KRULIK, M., BLANCHON, R., DUPUIS, J.:
Les désordres hématologiques au cours de la ma-
ladie de Wilson
Ann. Méd. Int. (Paris) 122 (1971) 737-742
- 136) DEGLI, E.A., AMBROSIONI, G., ANTENER, I.G., BON-
FIGLIOLI, G.: Wilson's disease: Summary of
studies carried out in a family group with Wilson's
disease. Significance of amino-acid balance in
homo- and heterozygotes for the detection of liver
damage
Minerv. Pediatr. (Torino) 28/34 (1976)
2063-2086
- 137) DEGOS, R., TOURAINE, R., BELAICH, S. et al.: Pemphigus
chez un malade traité par penicillamine pour ma-
ladie de Wilson
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 76 (1969) 751-753

- 138) DEISS, A., LEE, G.R., CARTWRIGHT, G.E.: Hemolytic anemia in Wilson's disease
Ann. intern. Med. 73 (1970) 413
- 139) DEISS, A., LYNCH, R.E., LEE, G.R., CARTWRIGHT, G.E.: Long-term therapy of Wilson's disease
Ann. intern. Med. 75 (1971) 57-65
- 140) DEKABAN, A.S., O'REILLY, S., AAMODT, R., RUMBLE, W.F.: Study of copper metabolism in kinky hair disease (Menkes' disease) and in hepatolenticular degeneration (Wilson's disease) utilizing ^{67}Cu and radioactivity counting in the total body and various tissues
Trans. Am. Neurol. Assoc. 99 (1974) 106-109
- 141) DEKABAN, A.S.: Inborn errors of copper metabolism: kinky hair disease and hepatolenticular degeneration. Therapeutic approaches
Mater. Med. Pol. 8/2 (1976) 167-172
- 142) DI SIMONE, A., MANACORDA, A.: Considerazioni fisiopatologiche e terapeutiche su un caso di morbo di Wilson
Omnia Med. 46 (1968) 795-814
- 143) DIXON, H.B., GIBBS, K., WALSH, J.M.: Preparation of triethylene tetramine dihydrochloride for the treatment of Wilson's disease
Lancet 1 (1972) 853
- 144) DROZDZ, M., KUCHARZ, E., KOZŁOWSKI, A.: Biochemiczne i kliniczne aspekty choroby Wilsona czyli zwyrodnienia wątrobowo-soczewkowatego
Przegl. Lek. 31/9 (1974) 810-814
- 145) DUBOIS, R.S., RODGERSON, D.O., SLOVIS, T.L., HAMBIDGE, K.M., BIANCHI, T.A.: Triethylene tetramine dihydrochloride in Wilson's disease
Lancet 2 (1970) 775
- 146) DUBOIS, R.S., GILES, G., RODGERSON, D.O., LILLY, J., MARTINEAU, G., HALGRIMSON, C.G., SHROTER, G., STARZL, T.E., STERNLIEB, I., SCHEINBERG, I.H.: Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease
Lancet 1 (1971) 505-508

- 147) DUBOIS, R.S., RODGERSON, D.O.: Diagnosis of Wilson's disease
New Engl. J. Med. 284 (1971) 110
- 148) DUMAS, M., GIRARD, P.-L., JACQUIN-COTTON, L., KONATE, S. : Premier cas de maladie de Wilson au Sénégal
Bull. Soc. Med. Afr. Noire Lang. Fr. 15 (1970) 96-99
- 149) DUPA, G., DUCA, E., DAMIAN, A.: Relatii intre degenerescenta hepato-lenticulară si meningo-encefalitele sezoniere
Rev. Medicochir. Iasi 71 (1967) 69-73
- 150) DUPUY, R., VALLIN, J., FABIANI, F.: A propos de deux cas de maladie de Wilson à precession hepatique chez des lithiasiques biliaires
Rev. Int. Hepat. 19 (1969) 233-240
Ref.: Excerpt. Med. Neurol. Neurosurg. 23 (1970) 5913
- 151) EICHNER, B., BIESOLD, D. GÜNTHER, K., LÖSSNER, J., BACHMANN, H. : Experiencias diagnosticas y terapeuticas en la enfermedad de Wilson 1.pato-genia, bioquimica y clinica de la enfermedad de Wilson
Folia Clin. Int. (Barc.) 24/10 (1974) 696-707
- 152) EICHNER, B., LÖSSNER, J., BACHMANN, H. : Terapia y rehabilitación de la enfermedad de Wilson
Folia Clin. Int. (Barc.) 24/11 (1974) 776-792
- 153) ELSAS, L.J., HAYSLETT, J.P., SPARGO, B.H., DURANT, J.L., ROSENBERG, L.E. : Wilson's disease with reversible renal tubular dysfunction. Correlation with proximal tubular ultrastructure
Ann. Intern. Med. 75 (1971) 427-433
- 154) ENDO, M., FUKUTA, T., KOYAMA, Y.: Electroencephalographic study of hepatolenticular degeneration (Wilson's disease)
Brain Nerve (Tokyo) 24 (1972) 981-989
- 155) ENGELMANN, L., SCHNEIDER, D., v. BAEHR, R.: Zu serologischen und hämatologischen Befunden beim Morbus Wilson
Z. Ges. Inn. Med. 28 (1973) 17-21
(Engl. Abstr.)

- 156) ESCARTIN MARIN, P., GARCIA PLAZA, A., CHANTAR BARRIOS, C.: Enfermedad de Wilson (experiencia en el tratamiento a largo plazo con penicilamina)
Rev. Clin. Esp. 133/5 (1974) 451-454
- 157) EVANS, G.W., DUBOIS, R.S., HAMBRIDGE, K.M.:
Wilson's disease: identification of an abnormal copper-binding protein.
Science 181 (1973) 1175-1176
- 158) EVANS, G.W., MYRON, D.R., WIEDERANDERS, R.E.:
Effect of protein synthesis inhibitors on plasma ceruloplasmin in the rat
Amer. J. Physiol. 216 (1969) 340-342
- 159) EVANS, G.W., WIEDERANDERS, R.E.: Pituitary-adrenal regulation of ceruloplasmin
Nature (Lond.) 215 (1967) 766
- 160) EVANS, G.W., CORNATZER, W.E., DUBOIS, R.S.:
Characterization of hepatic copper proteins from mammalian species and a human with Wilson's disease
Fed. Proc. 30 (1971) 416
- 161) FAGAIN, T.J.: Prophylaxis of Wilson's disease
New Engl. J. Med. 278 (1968) 1124-1125
- 162) FAGAN, T.J.: Prophylaxis for Wilson's disease
New Engl. J. Med. 279 (1968) 271
- 163) FAIRBANKS, V.F.: Coppersulfate-induced hemolytic anemia
Arch. Intern. Med. 120 (1967) 428-432
- 164) FAIRBANKS, V.F.: Copper induced hemolysis
New Engl. J. Med. 276 (1967) 1209
- 165) FALKMER, S., SAMUELSON, G., SJÖLIN, S.: Penicillamine-induced normalization of clinical signs and liver morphology and histochemistry in a case of Wilson's disease
Pediatr. 45 (1970) 260-268
- 166) FALKMER, S., SAMUELSON, G., SJÖLIN, S.: Penicillaminbehandling vid Wilson Sjukdom
Lakartidningen 66 (1969) 2097-2105
Ref.: Excerpt. Med. Neurol. Neurosurg. 23 (1970) 5910

- 167) FARRER, P.A., MISTLIS, S.P.: Copper metabolism in the rat : studies of the biliary excretion and intestinal absorption of 64-Cu-labeled copper. Wilson's disease
Birth Def., Orig. Art. Ser. 4/2 (1968) 14
- 168) FAUR, A., PASCULESCU, G., DÖRL, F.: Tratatamentul actual al degenerescentei hepatolenticulare
Med. Int. (Bucur) 24 (1972) 1413-1419
- 169) FAZIO, C., AGNOLI, A., CASACCHIA, M.: Aspetti clinici della degenerazione epato-lenticolare
Epatologia 16 (1970) 41-44
- 170) FAZIO, C., AGNOLI, A., PERISSINOTTI, E.: Distonia attitudinale e torcicollo spastico associati ad un aumento della cupruria. Rapporti con la degenerazione epato-lenticolare
Minerva Med. 59 (1968) 3359-3368
- 171) FEIST, D., ROSSNER, J.A.: Indikation und Ergebnisse der Leberpunktion bei metabolischen Hepatopathien des Kindes
Klin. Wschr. 51 (1973) 49
- 172) FELDMAN, G., GIVERSAND, O., FAUVERT, R.: Fine structure of the liver in Wilson's disease
Biol. Gastroenterol. 2 (1969) 137-160
- 173) FELL, G.S., SMITH, H., HOWIE, R.A.: Neutron activation analysis of copper in biological material applied to Wilson's disease
J. Clin. Path. 21 (1968) 8-11
- 174) FELLER, E.R., SCHUMACHER, H.R.: Osteoarticular changes in Wilson's disease
Arthritis Rheum. 15 (1972) 259-266
- 175) FERRER, S., GRISMALI, J., VERGARA, F., MADRID, R., COLOMBO, M.: Enfermedad de Wilson (Degeneración hepatolenticular)
Rev. Med. Chile 96 (1968) 779-788
- 176) FINDLAY, D.: La maladie de Wilson. Histoire d'un cas
Can. Psychiatr. Assoc. J. 21/2 (1976) 117-121
- 177) FINN, J.P., TENNANT, B.: Hepatic encephalopathy in cattle
Cornell Vet. 64 (1974) 136-153

- 178) FISCHER, M., HAYEK, H., SCHNACK, H.: Coagulation abnormalities in Wilson's disease
German Med. Monthly 14 (1969) 223-228
- 179) FISCHER, M., HAYEK, H., SCHNACK, H., SCHENCK, W., BAUER, B., KÜNZER, W.: Veränderungen der Blutgerinnung bei Morbus Wilson
Dtsch. Med. Wschr. 93 (1968) 1229-1232
- 180) FITZGERALD, M.A., GROSS, J.B., GOLDSTEIN, N.P., WAHNER, H.W., MC CALL, J.T.: Wilson's disease (hep. degeneration) of late adult onset. Report of a case
Mayo Clin. Proc. 50/8 (1975) 438-442
- 181) FLEMING, C.R., DICKSON, E.R., BAGGENSTOSS, A.H., MCCALL, J.T.: Copper and primary biliary cirrhosis
Gastroenterol. 67 (1974) 1182-1187
- 182) FRANCONI, C.A.: My battle against Wilson's disease
Am. J. Nurs. 76/2 (1976) 247-249
- 183) FRANTZEN, E.: Wilson's sygdom
Ugeskr Laeger 136/40 (1974) 2251
- 184) FREEMAN, S.H., DANIEL, E.: Dissociation and reconstitution of human ceruloplasmin
Biochemistry 12 (1973) 4806-4810
- 185) FRIEDEN, E.: The biochemistry of copper
Sci. Amer. 218 (1968) 103
- 186) FRIEDMAN, S., BAHARY, C., ECKERLING, B., GANS, B.: Serum copper level as an index of placental function
Obstet. and Gynec. 33 (1969) 189
- 187) FROMMER, D.J.: The measurement of biliary copper secretion in humans
Clin. Sci. 42 (1972) 26
- 188) FROMMER, D.J.: The binding of copper by bile and serum
Clin. Sci. 41 (1971) 485-493
- 189) FROMMER, D.J.: Defective biliary excretion of copper in Wilson's disease
Gut. 15 (1974) 125-129

- 190) FUJITA, M. : Role of iron metabolism in the pathogenesis of experimental hepatolenticular degeneration under deranged hepatic blood flow. Morphologic studies of the liver and brain from dogs with Eck's Fistula . Hokkaido J. Med. Sci. 49/5 (1974) 427-440 (Engl. Abstr.)
- 191) FUJITA, T., FUJITA, H., OKAWA, M. et al.: Electro-physiological changes of the brain in Wilson's disease under D-penicillamine treatment Clin. Neurol. (Tokyo) 16/5 (1976) 381-388 (Engl. Abstr.) (Jpn)
- 192) FULOP, M., STERNLIEB, I., SCHEINBERG, I.H. : Defec-tive urinary acidification in Wilson's disease Ann. Int. Med. 68 (1968) 770-777
- 193) FURRER, H.-U., TÖNZ, O. : Die hämolytische Krise bei Morbus Wilson Z. Kinderheilk. 118 (1974) 147-162
- 194) FUSHIMI, H. et al.: Some observations on Wilson's disease Jap. J. Clin. Med. 30 (1972) 30-37 (Jpn)
- 195) GAILEY, T.A., MUSHET, G.R. : Wilson's disease J. Med. Ass. Georgia 58 (1969) 399-402
- 196) GAITSKHOKI, V.S., KISSELEV, O.I., MOSHKOV, K.A. et al.: On the defect of synthesis ceruloplasmin in the liver polyribosomes in Wilson's disease Biochem. Genet. 13/9-10 (1975) 533-550
- 197) GALLI, A.: Le molybdène joue-t-il un rôle dans la maladie de Wilson? Ann. Biol. Clin. (Paris) 26 (1968) 975-978
- 198) GAL'PERIN, E.I. , NEKLIUDOVA, E.A., VOLKOVA, N.V.: Lechenie gepato-tserebral'noi nedostatochnosti Khirurgiia (Moskva) 1 (1975) 62-71 (Engl. Abstr.)
- 199) GASBARRINI, G., MIGLI, F., CORAZZA, G.R. : On the therapeutic combination of S-adenosylmethionine with D-penicillamine in Wilson's disease Minerva Med. 66/33 (1975) 1600-1604 (Engl. Abstr.)

- 200) GELLIS, S.S., FEINGOLD, M. : Picture of the month.
Wilson's disease (hepatolenticular degeneration)
Amer. J. Dis. Child. 113 (1967) 177-178
- 201) GELMERS, H.J., TROOST, J., WILLEMSE, J. : Wilson's
disease: modification by L. Dopa
Neuropädiatrie 4/4 (1973) 453-457
- 202) GERARD, J.M., VANDERHAEGHEN, J.J., TELERMAN-
TOPPET, N., COERS, C. : Choréo-athétose avec
dégénérescence hepatocerebrale chez un patient
porteur d'une anastomose porto-cave.
Acta Neurol. Belg. 73 (1973) 100-109
(Engl. Abstr.)
- 203) GERHARD, J.P. : Étude du cuivre de l'humeur aqueuse chez
une famille atteinte de maladie de Wilson
Ophthalmologica (Basel) 154 (1967) 405-410
- 204) GERHARD, J.P. : Dosage du cuivre de la chambre antérieure
dans la maladie de Wilson
Presse Med. 78 (1970) 1021
- 205) GERHARD, J.P. : Le cuivre de la chambre antérieure dans la
maladie de Wilson
Rev. Otoneuroophthalmol. 42 (1970) 316-319
- 206) GERHARD, J.P. et al. : Contribution of radioisotopes in the
study of Wilson's disease
Rev. Otoneuroophthalmol. 48/1 (1976) 25-29
- 207) GERMINARIO, L., CAMPANELLA, G., D'ADDABBO, A. :
Contributi allo studio della degenerazione epato-
lenticolare (morbo di Wilson)
II. Trattamento di 2 wilsoniani per 8 mesi con
D-penicillamina
Acta Neurol. (Napoli) 26 (1971) 23-35
(Engl. Abstr.)
- 208) GHARIB, M. : Unusual problems tend to appear in crops
Clin. Pediatr. (Phila.) 10 (1971) 586
- 209) GIBBS, K., WALSHE, J.M. : Interruption of the tryptophan-
nicotinic acid pathway by penicillamine-induced
pyridoxine deficiency in patients with Wilson's
disease and in experimental animals
Ann. NY Acad. Sci. 166 (1969) 158-169

- 210) GIBBS, K., WALSHE, J.M. : Studies with radioactive copper (64-Cu and 67-Cu); the incorporation of radioactive copper into caeruloplasmin in Wilson's disease and in primary biliary cirrhosis
Clin. Sci. 41 (1971) 189-202
- 211) GIBBS, K., WALSHE, J.M. : Studies with 35-S labelled D-penicillamine in patients with Wilson's disease
Quart. J. Med. 40/158 (1971) 275-287
- 212) GIRARD, P.F., VACHON, A., TOMMASI, M. : Dégénérescence hépatolenticulaire et cancer primitif du foie
Lyon. Med. 219 (1968) 1395-1400
- 213) GOEDDE, H.W., BENKMANN, H.G., LANGE, J., HARDERS, H.: Quantitative Bestimmung und Phänotypisierung des Cäroluplasmins bei Morbus Wilson
Klin. Wschr. 53/15 (1975) 731-734
- 214) GÖLLNITZ, G.: Das organische Psychosyndrom - ein klinischer Begriff.
Pädiatrie - Pädologie, Suppl. 1 (1972) 10-25
- 215) GOLDFISCHER, S., SCHILLER, B., STERNLIEB, I.: Copper in hepatocyte lysosomes of the toad
Nature (Lond.) 228 (1970) 172-173
- 216) GOLDFISCHER, S., STERNLIEB, I. : Changes in the distribution of hepatic copper in relation to the progression of Wilson's disease (hepatolenticular degeneration)
Am. J. of Pathol. 53 (1968) 883-901
- 217) GOLDFISCHER, S. : Demonstration of copper and acid phosphatase activity in hepatocyte lysosomes in experimental copper toxicity
Nature (Lond.) 215 (1967) 74-75
- 218) GOLDING, D.N., WALSHE, J.M. : Proceedings : The musculo skeletal features of Wilson's disease: a clinical, radiological and serological survey
Ann. Rheum. Dis. 34/2 (1975) 201
- 219) GOLDSTEIN, N.P. TAUXE, W.N., MC CALL, I.T., RANDALL, R.V., GROSS, J.B. : Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). Treatment with penicillamine and changes in hepatic trapping of radioactive copper
Arch. Neurol. 24 (1971) 391-400

- 220) GOLDSTEIN, N.P., EWERT, J.C., RANDALL, R.V.,
GROSS, J.B.: Psychiatric aspects of Wilson's
disease (hepatolenticular degeneration).
(Results of psychometric tests during long term
therapy)
Amer. J. Psychiat. 124 (1968) 11
- 221) GOLDSTEIN, N.P., TAUXE, W.N., MCCALL, J.T.:
What Wilson's disease and its treatment have
taught us about the metabolism of copper.
Observations in 27 cases
Med. Clin. N. Amer. 52 (1968) 989-1001
- 222) GOLSTEIN, N.P., OWEN, C.A.: Introduction: Symposium
on copper metabolism and Wilson's disease
Mayo Clin. Proc. 49 (1974) 363-367
- 223) GOLDSTEIN, N.P., TAUXE, W.N., MCCALL, J.T. et al.:
Treatment of Wilson's disease (hepatolenticular
degeneration) with penicillamine and low-copper diet.
Trans. Amer. Neurol. Ass. 94 (1969) 34-37
- 224) GOLENKOV, A.K., ZASLAVSKAIA, L.A.: Porazhenie glaz
pri gepatolentikuljarnoi degeneratsii
Vestn. Oftal. 82 (1969) 75-76
- 225) GOLLAN, J.L., HICKS, E.P., GORDON, J.V.: Hepato-
lenticular degeneration (Wilson's disease) in an
Australian Aboriginal
Med. J. Aust. 2 (1970) 1197-1199
- 226) GOLLAN, J.L., DAVIS, P.S., DELLER, D.J.: A radio-
metric assay of copper binding in biological fluids
and its application to alimentary secretions in
normal subjects and Wilson's disease
Clin. Chim. Acta 31 (1971) 197-204
- 227) GOMES DA COSTA, S.F.: Morbus Wilson und die mögliche
therapeutische Bedeutung der Liponsäure
Arzneim. Forsch. 20 (1970) 1210-1213
- 228) GOWDY, J.: Wilson's disease. Importance of the clinical
laboratory in diagnosis and treatment
Rocky Mountain Med. J. 67 (1970) 41-45
- 229) GRABSKE, R.J.: The effect of Cu^{++} on oxidative phosphory-
lation and the structural stability of mitochondria
J. Cell. Biol. 35 (1967) 48A - 49A

- 230) GRAHAM, D.I., ADAMS, J.H., CAIRD, F.I., LAWSON, J.W.:
Acquired hepatocerebral degeneration: report of an
atypical case
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 33 (1970) 656-662
- 231) GRAND, R.J., VAWTER, G.F.: Juvenile Wilson disease:
Histologic and functional studies during penicillamine
therapy
J. of Pediatr. (St.LOUIS) 87 (1975) 1161
- 232) GRAU-VECIANA, J.M., BARRAQUER-BORDAS, L.:
Bases bioquímicas y posibilidades terapéuticas de
la degeneración hepatolenticular de K. Wilson
Arch. Neurobiol. (Madrid) 30 (1967) 251-274
- 233) GRECHIN, V.B.: Primenenie termorezistorov v sterotak-
sicheskoi neirokhirurgii
Vopr. Neirokhir. 37 (1973) 57-60
- 234) GRECU, G., CSIKY, K., PASCU, I.: Aspectul tulburarilor
psihice in degenerescenta hepato-lenticulara
Neurologia (Bucur) 15 (1970) 101-110
- 235) GREER, K.E., ASKEW, F.C. RICHARDSON, D.C.:
Skin lesions induced by penicillamine. Occurrence
in a patient with hepatolenticular degeneration
(Wilson Disease)
Arch. Dermatol. 112/9 (1976) 1267-1269
- 236) GREGERSEN, G., FREDERIKSEN, G.: Wilson's sygdom.
To tilfaelde med beskadigelse af leverceller og
myretubuli behandlet med penicillamin
Ugeskr. Laeger 133 (1971) 1406-1409
- 237) GREGORIADIS, G., SOURKES, T.L.: Role of protein in
removal of copper from the liver
Nature (Lond.) 218 (1968) 290-291
- 238) GREGORIADIS, G., MORELL, A.G., STERNLIEB, I.,
SCHEINBERG, I.H.: Catabolism of desialylated
ceruloplasmin in the liver
J. Biol. Chem. 245 (1970) 5833
- 239) GRIGOR'EVA, N.K.: O psikhicheskikh narusheniiax u detei
s gepato-lentikuliarnoi degeneratsiei
Zh Nevropatol. Psikiatr. 72 (1972) 1568-1570

- 240) GROSS, J.B., GOLDSTEIN, N.P., RANDALL, R.V. et al.:
Intake-excretion studies of fat and nitrogen in 7
patients with hepatolenticular degeneration (Wilson's
disease)
Amer. J. Dig. Dis. 12 (1967) 720-724
- 241) GROSSE, R. : Dermatoglyphic analysis as a diagnostic tool in
Wilson's disease?
Humangenetik 28/4 (1975) 281-284
- 242) GROTH, C.G., DUBOIS, R.S., CORMAN, J. : Hepatic trans-
plantation in Wilson's disease
Birth Def. 9/2 (1973) 106-108
- 243) GROTH, C.G., DUBOIS, R.S., CORMAN, J., GUSTAFSSON,
A., STARZL, T.E., IWATSUKI, S., ROD-
GERSON, D.O., HALGRIMSON, C.G. :
Metabolic effects of hepatic replacement in Wilson's
disease
Transplant. Proc. 5/1 (1973) 829-833
- 244) GRÜNBERGER, J., SLUGA, W., TSCHABITSCHER, H.:
Kriminelle Verhaltensstörung bei Morbus Wilson
Wien. Z. Nervenheilk. 24 (1967) 313
- 245) GUARDIA, J., BACCARDI, R., MARTINEZ-VAZQUEZ, J.M.,
TORUELLA, M., FIOL, C., SCHWARTZ, S.,
BUENDIA, E., RONA, V., TORNOS, J.:
Enfermedad de Wilson de localizacion exclusiva-
mente hepatica (Estudio de una familia)
Rev. Clin. Esp. 129/5 (1973) 463-468
- 246) GUDMUNDSSON, K.R.: Prevalence and occurrence of some
rare neurological diseases in Iceland
Acta Neurol. Scand. 45 (1969) 114-118
- 247) GÜNTHER, K., BIESOLD, D., LÖSSNER, J., LÖBE, J.,
EICHNER, B., BACHMANN, H. : Zur Diagno-
stik der Kupferstoffwechselstörung bei Morbus
Wilson
Dtsch. Gesundh.-Wesen 28/13 (1973) (607-612)
- 248) GÜNTHER, K., BIESOLD, D., LÖSSNER, J., LÖBE, J.:
Heterozygotentest mit ^{64}Cu bei der Wilsonschen
Erkrankung
Radiol. Diagn. (Berl.) 16/1 (1975) 61-68
(Engl. Abstr.)

- 249) GÜNTHER, K., LÖSSNER, U., LÖSSNER, J., BIESOLD, D.:
The kinetics of copper uptake by the liver in Wilson's
disease studied by a whole body counter and a
double labelling technique.
Eur. Neurol. (Basel) 13/5 (1975) 385-394
- 250) GUIVARC'H, M., GRAVELEAU, J., PEROL, R.: Hémmorrhagies digestives et incidences chirurgicales de la maladie de Wilson
Chirurgie 96 (1970) 162-171
- 251) GUGGENHEIM, K.: Copper and Bones
Israel J.M.Sc. 3 (1967) 773-775
- 252) HAMAMOTO, K., TAUXE, W.N., NOVAK, L.P., GOLDSTEIN, N.P.: Use of whole-body counter to study body retention of radio copper in Wilson's disease
J. Lab. Clin. Med. 72 (1968) 754-759
- 253) HAMPEL, R., MENG, W., KALLWELLIS, G.: Nephrotisches Syndrom nach Penizillamintherapie beim Morbus Wilson
Z. Ges. Inn. Med. 31/13 (1976) 507-511
(Engl. Abstr.)
- 254) HAMZA, B., EL-KAMEL, M.: A propos de deux cas de maladie de Wilson dépistés au stade infraclinique. Traitment précoce et prolongé à la pénicillamine
Résultat.
Tunis Med. 52/1 (1974) 29-31
- 255) HANSEN, H.J., ANDERSEN, O.S.: Hepato Lenticulaer degeneration, Wilson Sygdom. Et Karakteristik tilfaelde med Remission under Penicillaminbehandling
Ugeskr. Laeg. 131 (1969) 1306-1309
Ref.: Exc. Med. Neurol. Neurosurg. 23 (1970) 2984
- 256) HANSEN, H.J., ANDERSEN, O.S.: Hepato Lenticulaer degeneration. Wilson's Sygdom
Ugeskr. Laeg. 131 (1969) 1301-1305
Ref.: Exc. Med. Neurol. Neurosurg. 23 (1970) 2983
- 257) HANSOTIA, P., HARRIS, R., KENNEDY, J.: EEG-changes in Wilson's disease
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 27/5 (1969) 523-528
Ref.: Exc. Med., Psychiatr. 23 (1970) 4231

- 258) HARADA, T., MOTOKI, T., KAMISAKA, K.: Encephalopathy in hepatic insufficiency
Saishin Igaku 5 (1970) 378-383 (Jpn)
- 259) HARPEY, J.P., CAILLE, B., MOULIAS, R., GOUST, J.M.: Lupus-like syndrome induced by D-penicillamine in Wilson's disease
Lancet 1 (1971) 292
- 260) HARPEY, J.P., MOULIAS, R., GOUST, J.M., BERTHAUX, N.: Syndrome lupique induit par la D-pénicillamine au cours d'une maladie de Wilson: étude immunologique par le test de migration des leucocytes. (T.M.L.)
Ann. Med. Interne (Paris) 122 (1971) 261-267
- 261) HARRIS, D.I.M., SASS-KORTSAK, A.: The influence of amino-acids on copper uptake by rat liver slices
J. Clin. Invest. 46 (1967) 659
- 262) HARRY, J., TRIPATHI, R.: The Kayser-Fleischer ring
Trans. Ophthalmol. Soc. UK 90 (1970) 191-193
- 263) HARRY, J., TRIPATHI, R.: Kayser-Fleischer ring. A pathological study
Br. J. Ophthalmol. 54 (1970) 794-800
- 264) HARTL, J., HAUFTOVÁ, D.: Léčba neurologických projevů Wilsonovy nemoci penicilaminem
Cesk. Neurol. 33 (1970) 89-93
- 265) HASIK, J., KOZAL, H.: Cuprenil-Polfa (d-penicillaminum) w leczeniu zwyrodnienia wątrobowo-soczewkowego
Pol. Tyg. Lek. 30/31-32 (1975) 1329-1330
- 266) HAUFTOVÁ, D.: Therapie der Wilsonschen Krankheit. Bilaterales Symp. DDR - CSSR "Fortschritte der Gastroenterologie", Bad Berka, 1975
Liter. Schnelldienst, Hepatologie (Freiburg: Falk) 2 (1975) 115
- 267) HAUFTOVÁ, D., HARTL, J., SLAVICEK, J.: Jaterní změny u neurologické formy Wilsonovy choroby
Vnitřní Lek. 13 (1967) 1064-1069
- 268) HAUFTOVÁ, D., SLAVICEK, J., HARTL, J.: Laboratorní změny a komplikace v průběhu dlouhodobé léčby Wilsonovy choroby nemoci D-penicilaminem
Vnitřní Lek. 16 (1970) 344-353

- 269) HAYASHI, H., STERNLIEB, I.: Lipolysosomes in human hepatocytes. Ultrastructural and cytochemical studies of patients with Wilson's disease
Lab. Invest. 33/1 (1975) 1-7
- 270) HAYEK, H.W., SCHNACK, H., WIDHALM, S.: D-Penicillamin-Langzeittherapie bei Morbus Wilson im Kindesalter (Veränderungen der Blutgerinnung und Auswirkungen auf das hämatopoetische System
Wien. Klin. Wschr. 85/8 (1973) 122-125
- 271) HAYEK, H.W., KNOLL, E., WIDHALM, S.: Über das organische Psychosyndrom bei Morbus Wilson (Langzeitbeobachtung mit psychologischen Testergebnissen bei 4 Patienten unter D-Penicillamintherapie)
Mschr. Kinderheilk. 121 (1973) 679-683
- 272) HELMCHEN, H., HIPPIUS, H., HOFFMANN, J., SELBACH, H.: D-Penicillamin in der Schizophrenie-Behandlung
Nervenarzt (Berlin) 38 (1967) 218
- 273) HENKE, G., MÖLLMANN, H., ALTHOFF, W.: Die Anwendung der Neutronenaktivierungsanalyse zur Diagnostik und Verlaufsbeobachtung bei Morbus Wilson
Klin. Wschr. 49 (1971) 284-286
- 274) HENKIN, R.I., KEISEN, H.R., JAFFE, I.A., STERNLIEB, I., SCHEINBERG, I.H.: Decreased taste sensitivity after d-penicillamine reversed by copper administration
Lancet 2 (1967) 1268
- 275) HERNANDEZ -'PEREZ, O., BALLESTEROS, L.M., MENDEZ, D., ROSADO, A.: Acción disociante del cobre sobre los polisomas del hígado y del cerebro de la rata. Un posible mecanismo patógeno de la enfermedad de Wilson
Gac. Med. Mex. 110/3 (1975) 205-211
- 276) HIGASHI, Y., YAMAMOTO, I., OSAWA, Y. et al.: An autopsy case of special type of hepatocerebral disease (Inose) (in a patient who had an unbalanced diet: e.g. excessive consumption of beans)
Wakayama Med. Rep. 12 (1967) 43-54

- 277) HOLL, H., TROELSTRA, J.A.: Renale tubulaire functies-toornissen bij de ziekte van Wilson
Nederl. T. Geneesk. 112 (1968) 2184-2188
- 278) HOLMBERG, C.G., LAURELL, C.B.: Investigation in serum copper. II. Isolation of the copper containing protein and a description of some of its properties
Acta Chem. Scand. 2 (1968) 550-556
- 279) HOLTZMAN, N.A., NAUGHTON, M.A., IBER, F.L., GAUMNITZ, B.M.: Ceruloplasmin in Wilson's disease
J. Clin. Invest. 46 (1967) 993-1002
- 280) HOLTZMAN, N.A.: Wilson's disease
Birth Def. Orig. Art. Ser. 8/2 (1972) 149-151
- 281) HOLTZMAN, N.A., GAUMNITZ, B.M.: Identification of an apoceruloplasmin-like substance in the plasma of copper-deficient rats
J. Biol. Chem. 245 (1970) 2350
- 282) HOLTZMAN, N.A., GAUMNITZ, B.M.: Studies on the rate of release and turnover of ceruloplasmin and apoceruloplasmin in rat plasma
J. Biol. Chem. 245 (1970) 2354
- 283) HSIA, D.Y.Y.: The detection of heterozygous carriers
Med. Clin. N. Amer. 53 (1969) 857-874
- 284) HUONG, B.Q., BEZON, A.G., THONG, N.N., QUANG, N.N.: Dégénérescence hépato-lenticulaire au Vietnam. Une étude statistique, clinique, évolutive échelonnée sur 10 ans concernant 8 cas personnels
Presse Med. 78 (1970) 1147-1150
- 285) IAKUNIN, I. u. A., EDEL'SHTEIN, E.A., KORCHIGA, T.G.: O proiskhozhdenii gepatolentikul'arnoi degeneratsii
Vop. Okhr. Materin. Dets. 13 (1968) 81-83
- 286) IL'INA, N.A. et al.: Evaluation of liver function in patients with hepato-cerebral dystrophy and in their relatives
Sov. Med. 5 (1976) 95-99
- 287) INOSE, T.: Neuropsychiatric manifestations in Wilson's disease: attacks of disturbance of consciousness
Birth Def. Orig. Art. Ser. 4/2 (1968) 74-76

- 288) ISER, J.H., STEVENS, B.J., STENING, G.F., HURLEY, T.H., SMALLWOOD, R.A.: Hemolytic anemia of Wilson's disease
Gastroenterol. 67 (1974) 290-293
- 289) ISHINO, H., HIRATA, J., KURODA, S., OTSUKI, S.: An autopsy case of "pseudo-ulegryic type" of hepatocerebral disease
Folia Psychiatr. Neurol. Jap. 26 (1972) 45-53
- 290) ISHINO, H., TAKASHI, M., HAYASHY, Y., SAITO, A., OTSUKI, S.: A case of Wilson's disease with enormous cavity formation of cerebral white matter
Neurology (Minneap.) 22 (1972) 905-909
- 291) ITO, K.: Renal function disorders in congenital metabolic abnormalities. 1. Renal function disorders in Wilson's disease
Acta Paediatr. Jap. 75 (1971) 454-463 (Jpn.)
- 292) IVANOVA-SMOLENSKAIA, I.A., LEVINA, G.I.: O nekotorykh izmenieniakh iader lketok pecheni i ikh svianzi s narusheniem obmena DNK pri gepato-tserеbral'noi distrofii
Klin. Med. (Moskva) 45 (1967) 23-28
- 293) IVANOVA-SMOLENSKAIA, I.A.: Liver nucleic acids in hepatolenticular degeneration
Zh. Nevropat. Psikhiat. Korsakov 67 (1967) 1466-1471
- 294) IVANOVA-SMOLENSKAIA, I.A., LEVCHENKO, N.I., CHERNIGOVSKAIA, N.V.: Opyt i metodika primeniia punktsionnoi biopsii pecheni v klinike nervnykh boleznei
Zh. Nevropat. Psikhiat. Korsakov 68 (1968) 1806-1809
- 295) JAFFIOL, C., MARY, P.: Étude clinique, thérapeutique et isotopique d'une maladie de Wilson familiale. Désensibilisation à la D-penicillamine
Marseille Med. 106 (1969) 495-503
Ref.: Exc. Med. Neurol. Neurosurg. 23 (1970) 5909
- 296) JAIN, K.K., CHOPRA, P.K., CHATTERJEE, A.: Hepatolenticular degeneration (Wilson's disease)
Indian Pediatr. 9 (1972) 40-42

- 297) JOCHMUS, I., KRIENITZ, B., REY, U. : Die motometrische Untersuchung in der Diagnostik und Verlaufsbeobachtung des Morbus Wilson
Mtschr. Kinderheilk. 117 (1969) 496-499
- 298) JOHANSEN, K., GREGERSEN, G. : Glucose intolerance in Wilson's disease. Normalization after treatment with penicillamine
Arch. Intern. Med. 129/4 (1972) 587-590
- 299) JOHNSON, B.L. : Ultrastructure of the Kayser-Fleischer ring
Am. J. Ophthalmol. 76 (1973) 455-461
- 300) JOSHUA, G.E. : Hepatolenticular degeneration (Wilson's disease) and rickets in children
Indian J. Med. Res. 61/12 (1973) 1876-1884
- 301) JULESZ, J., BODOR, F., SZARVAS, F. : A Wilson-kór (hepato-lenticularis degeneration) időszerű kérdései
Orvosi Hetilap. 110 (1969) 2858-2860
- 302) KADYKOV, A.S. : Sosudistye narusheniia pri gepato-tserebral'noi distrofii
Zh. Nevropat. Psikhiat. Korsakov 69 (1969) 17-23
- 303) KADYKOV, A.S., ROLLE, S.D. : Perifericheskie sosudistye narusheniia pri gepato-tserebral'noi distrofii
Vrach. Delo. 6 (1969) 51-53
- 304) KADYKOV, A.S. et al. : Hepatocerebral syndrome in symptomless occurring cirrhosis of the liver
Zh. Neuropatol. Psikhiatr. 74/3 (1974) 352-355
(Rus)
- 305) KAKLAMANIS, P., SPENGOS, M. : Osteoarticular changes and synovial biopsy findings in Wilson's disease
Ann. Rheum. Dis. 32 (1973) 422-427
- 306) KAMAKURA, K., KIMURA, S., IGARASHI, S. : A case of Wilson's disease with hepatoma (author's transl.)
J. Jpn. Soc. Intern. Med. 64/3 (1975) 232-238
- 307) KAMM, G. : Zur Methodik der Cu-Bestimmung in Körperflüssigkeiten bei Kupferstoffwechselkrankheiten
Arch. Toxik. 25 (1969) 102-108

- 308) KANAI, A., YAMAGUCHI, T., NIWA, Y. et al.: Histopathologic study of Wilson's disease (Japanese)
Folia Ophthal. Jap. 25/3 (1974) 237-248
- 309) KANAI, A., YAMAGUCHI, T., NAKAJIMA, A.: The analytical electron microscopic study of the corneal pigmentation. 1. Kayser-Fleischer ring (author's transl.)
J. Chem. Educ. 51 (1974) 195-199
(Engl. Abstr.) (Jpn.)
- 310) KANAI, M., NOMOTO, S., TAUGAGOSHI, H. et al.: Metabolism of ceruloplasmin and copper in the blood in Wilson's disease
Jpn. J. Clin. Pathol. 22/10 (1974) 191 (Jpn.)
- 311) KANDEL, E.I., VOJTYNA, S.V.: Zkusenosti s chirurgickym léčením hyperkinetické formy hepato-lenticulární degenerace (Wilsonova-konovalova nemoc)
Cesk. Neurol. 31 (1968) 119-125
- 312) KARMA, A.: Ophthalmologic and genetic aspects of Wilson's disease (Hepatolenticular degeneration)
Acta Ophthal. (Kbh.) 51/3 (1973) 383-389
- 313) KATO, T., ITO, N., MORITA, S.: An autoradiographic study of the leukocyte chromosomes in some neuro-psychiatric patients and normal individuals
Jap. J. Hum. Genet. 11 (1967) 266-271
- 314) KATZ, R.: Penicillamine-induced skin lesions. A possible example of human lathyrism
Arch. Derm. (Chicago) 95 (1967) 196-198
- 315) KELLERMANN, G., WALTER, H.: On the population genetics of ceruloplasmin polymorphism
Humangenetik 15 (1972) 84-86
- 316) KINNEY, V.R., RANDALL, R.V., ROSEVEAR, J.W.,
TAUXE, W.N., GOLDSTEIN, N.P.: Calcium studies in Wilson's disease
Birth Def. Orig. Art. Ser. 4 (1968) 109
- 317) KIRKHAM, T.H., KAMIN, D.F.: Slow saccadic eye movements in Wilson's disease
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 37/2 (1974) 191-194

- 318) KISSEL, P., SCHMITT, H.J., DUPREZ, A. : Détection du cuivre tissulaire par spectrographie des rayons X. Intérêt pour le dépistage systématique de la tare Wilsonienne
J. Genet. Hum. 17 (1969) 413-421
- 319) KITTOE, K., COLOMBO, J.P. : Praesymptomatische und hepatische Form des Morbus Wilson im Kindesalter
Praxis 57 (1968) 1723-1729
- 320) KLAWANS, H.L. Jr., COHEN, M.M. : Diseases of the extra-pyramidal system
DM (1970) 1-52 (33 ref.)
- 321) KLEINBAUM, H.: Coeruloplasmin, direkt reagierendes Kupfer und Gesamtkupfer bei verschiedenen Infektionskrankheiten und entzündlichen Zustandsbildern
Z. Kinderheilk. 102 (1968) 84
- 322) KOCH, G.: Krankheiten mit vorwiegender Beteiligung des extra-pyramidalen Systems
Humangenetik V/1; ed. Becker, Georg
Thieme Verlag (Stuttg.) (1966) 130-190
- 323) KOMAROV, F.I., LIPILKINA, I.N., VAKHARLOVSKII, V.G.: Poi degeneratsiei glushchenie J-131 shchitovidnoi zhellezoi u bol'nykh gepato-lentikuliarno
Klin. Med. (Mosk.) 52/4 (1974) 90-93
- 324) KORMAN, M.G., LA RUSSO, N.F., HOFFMAN, N.E., HOFMANN, A.F.: Impaired bile acid clearance: a sensitive indicator of liver disease (abstract)
Gastroenterol. 66 (1974) 727
- 325) KORSHUNOVA, T.S.: Adenilovaia sistema pri gepato-tserebral'noi distrofii
Vop. Med. Khim. 13 (1967) 388-391
- 326) KOZIOŁOWA, H., DZIEZBICKA, E.: Marskości barwinikowe watroby. I. Choroba Wilsona-zwyrodnienie watrobowo-soczewkowe
Pol. Arch. Med. Wewn. 54/5 (1975) 491-495
- 327) KOZUKA, S., SASSA, R., KAKUMU, S. : An enormous intrahepatic shunt between portal vein and hepatic one
Angiology 26/4 (1975) 365-371

- 328) KRYGIER, T.: Test wydolności tłuszczowej watroby
Pol. Tyg. Lek. 26 (1971) 1349-1351 (Engl. Abstr.)
- 329) KRZYSZTON, Z., GRUSZKA, A., KEDZIA, A.: Akinetic
mutism in Wilson disease
Neuropatol. Pol. 12 (1974) 253-257
- 330) KUEPPERS, F., DANIELS, F.: Penicillamine induced skin
lesions in patients with Wilson's disease
Cutis 5 (1969) 35
- 331) KUNATH, B., BIESOLD, D.: Hepatozerebrale Degeneration
"Morbus Wilson"
Dtsch. Gesundheitsw. 24 (1969) 1121-1124
- 332) KUNATH, B., BIESOLD, D.: Hepatozerebrale Degeneration
"Morbus Wilson"
Dtsch. Gesundheitsw. 24 (1969) 1169-1173
- 333) KUNATH, B.: Zur Psychopathologie der hepatozerebralen
Degeneration
Fortschr. Neurol. Psych. 37/2 (1969) 91-106
- 334) KUNCOVÁ, Z., DITTRICH, J., NEVSIMALOVÁ, S.,
MARECEK, Z., HEYROVSKÝ, A.: Diagnostika
asymptomatických forem hepatolentikulární
degenerace
Cesk. Pediatr. 26 (1971) 166-169
- 335) LAHL, R.: Zur Häufigkeit astrozytärer Gliaveränderungen
("Leberglia") bei hepatogenen Erkrankungen, ins-
besondere Leberzirrhosen, und ihre Abhängigkeit
vom Funktionszustand des Organs
Zbl. allg. Path. 110 (1967) 518
- 336) LAHL, R.: Ein Beitrag zur neurologischen Symptomatik hepato-
zerebraler Krankheitsbilder
Fortschr. Neurol. Psych. 37/2 (1969) 77-90
- 337) LANDRIEU, P. et al.: Treatment of Wilson's disease in
children. Five case report
Arch. Fr. Pediatr. 33/7 (1976) 665-675 (Fre)
- 338) LANGE, J.: Die Langzeitbehandlung des Morbus Wilson mit
D-Penicillamin. Ein Bericht über 20 Fälle
Dtsch. Med. Wschr. 92 (1967) 1657-1662

- 339) LANGE, J. : Hepatolentikuläre Degeneration (Morbus Wilson)
Therapiewoche 21 (1971) 215
- 340) LANGE, L.: Long-term therapy of Wilson's disease with
D-Penicillamine
Birth Def. Orig. Art. Ser. 4 (1968) 130
- 341) LAPCHENKOV, V.I., MASHKOV, B.A.: Primenie 64-Cu
dlia diagnostiki gepatolentikuliarnoi degeneratsii
Med. Radiol. (Mosk.) 12 (1967) 40-43
- 342) LARRAIN, F. et al.: Plasma levels of ceruloplasmin and copper
in children with hepatic damage
Rev. Chil. Pediatr. 46/4 (1975) 351-355
(Engl. Abstr.) (Spa)
- 343) LA RUSSO, N.F., SUMMERSKILL, W.H.J., MC CALL, J.T.:
Tests related to copper metabolism: abnormalities
in chronic active liver disease
Gastroenterol. 68 (1975) A-136/993
- 344) LA RUSSO, N.F., SUMMERSKILL, W.H.J., MC CALL, J.T.:
Abnormalities of chemical tests for copper metabo-
lism in chronic active liver disease: differentiation
from Wilson's disease
Gastroenterol. 70 (1976) 653-655
- 345) LAWLER, M.R., JELENC, M.A.: Recipes for low-copper diets
J. Am. Diet Assoc. 57 (1970) 420-422
- 346) LEACH, D.C.: Wilson's disease. A nursing study of the physi-
cal and psychological manifestations
Nurs. Times 66 (1970) 1621-1622
- 347) LEITE, C.A.: Wilson's disease: an abnormal cellular defect?
Hospital (Rio) 73 (1968) 13-18
- 348) LEKAR, P.G., SMAGIN, V.G., MAKAROVA, V.A.: O roli
punktsionnoi biopsii pecheni v diagnostike gepato-
-tserebral'nykh zabolevanii
Zh. Nevropat. Psikhiat. Korsakov 70 (1970)
345-351
- 349) LEU, M.L., STRICKLAND, G.T., YEH, S.J.: Tissue copper,
zinc and manganese levels in Wilson's disease:
studies with the use of neutron activation analysis
J. Lab. Clin. Med. 77 (1971) 438-444

- 350) LEU, M.L., STRICKLAND, G.T., GUTMAN, R.A.: Renal function in Wilson's disease: response to penicillamine therapy
Am. J. Med. Sci. 260 (1970) 381-398
- 351) LEU, M.L., STRICKLAND, G.T.: Renal function in heterozygotes for Wilson's disease
Am. J. Med. Sci. 263 (1972) 19-26
- 352) LEU, M.L., STRICKLAND, G.T., BECKNER, W.M., CHEN, T.S.N., WANG, C.C., YEH, S.J.: Muscle copper, zinc and manganese levels in Wilson's disease: studies using neutron activation analysis
J. Lab. Clin. Med. 76 (1970) 432-438
- 353) LEU, M.L., STRICKLAND, G.T., WANG, C.C., CHEN, T.S.N.: Skin pigmentation in Wilson's disease
Jama 211 (1970) 1542
- 354) LEVI, A.J., SHERLOCK, S., SCHEUER, P.J., CUMINGS, J.N.: Presymptomatic Wilson's disease
Lancet 2 (1967) 575
- 355) LEVI, A.J., WILLIAMS, H.S.: The liver-thigh ^{64}Cu ratio in Wilson's disease
Clin. Sci. 34 (1968) 379-383
- 356) LEVINA, G.I.: O nekotorykh morfologicheskikh osobennostiakh tsirroza pecheni pri gepatotserebral'noi distrofii (gistokhimicheskoe i elektromikroskopicheskoe issledovaniia)
Arkh. Pat. 29 (1967) 46-52
- 357) LEVINA, G.I.: O lokalizatsii medi v golovnom mozgu pri gepato-tserebral'noi distrofii
Zh. Nevropat. Psikhiat. Korsakov 67 (1967) 990-993
- 358) LEWIS, K.O.: The nature of the copper complexes in bile and their relationship to the absorption and excretion of copper in normal subjects and in Wilson's disease
Gut 14 (1973) 221-232
- 359) LINDQUIST, R.R.: Studies on the pathogenesis of hepatolenticular degeneration: I. Acid phosphatase activity in copper-loaded rat livers
Amer. J. Path., 51 (1967) 471-481

- 360) LINDQUIST, R.R. : Studies on the pathogenesis of hepatolenticular degeneration: II. Cytochemical methods for the localization of copper
Arch. Path. (Chicago) 87 (1969) 370-379
- 361) LINDQUIST, R.R.: Studies on the pathogenesis of hepatolenticular degeneration. III. The effect of copper on rat liver lysosomes
Amer. J. Path. 53 (1968) 903-927
- 362) LINKE, A.: Neuere Aspekte zur Ätiologie, Diagnostik und Therapie des Morbus Wilson
Z. Ärztl. Fortbild. 61 (1967) 1273
- 363) LÖSSNER, J., BACHMANN, H., EICHNER, B., BIESOLD, D., GÜNTHER, K.: Diagnostische und therapeutische Aspekte der Wilsonschen Erkrankung im präklinischen Stadium
Psychiatr. Neurol. Med. Psychol. (Leipz.) 25 (1973) 266-275 (Engl.Abstr.)
- 364) LÖSSNER, J., EICHNER, B., BACHMANN, H., BIESOLD, D., GÜNTHER, K. : Verlaufsbeobachtung und Rehabilitation im klinischen Stadium der Wilsonschen Erkrankung
Psychiatr. Neurol. Med. Psychol. (Leipz.) 26/11 (1974) 661-675 (Engl. Abstr.)
- 365) LOIKO, E.A.: Izmenenie soderzhaniia nekotorykh mikroelementov (medi, zheleza, tsinka, margantsa i molibdena) v syvorotke krovi i v moche pri gepato-tserebral'noi distrofii
Zh. Nevropat. Psikhiat. Korsakov 68 (1968) 188-192
- 366) LOUGH, J., WIGLESWORTH, F.W.: Wilson disease
Arch. Path. 100/12 (1976) 659
- 367) LÜDERS, H., KATO, M., KUROIWA, Y. : Cortical evoked potentials in hepatolenticular degeneration
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 27 (1969) 425-428
- 368) LYKO, J.: Serum ceruloplasmin levels in healthy persons and in certain pathologic conditions
Acta Med. Pol. 18 (1967) 269-277

- 369) MAKAROVA, V.A. et al.: So-called empty liver cell nuclei in hepato-cerebral dystrophy and other diseases
Arkhir Patologii (Mosk.) 38/7 (1976) 45-52
- 370) MALL, G., ROSSNER, J.A. : Morphometrie an Leberpunkta-
ten - dargestellt am Beispiel des Morbus Wilson
Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 57 (1973) 238-243
(Engl. Abstr.)
- 371) MALOLEPSZY, J., CIESLINSKA, A., AFFELSKA, I. :
Aspekty rodzinne choroby Wilsona
Wiad. Lek. 26 (1973) 1655-1658 (Engl. Abstr.)
- 372) MALYSHEV, I. u. I. : Gepato-tserebral'naia distrofiia u
detetei
Pediatriia 12.(1975) 30-33
- 373) MANCOSU, M., BOTTINO, D., PREVIATI, G., PIGHINI, A.,
VALLI, F., COLOMBO, B. : La malattia di
Wilson. Conziderazioni ezio-patogenetiche,
morfologiche, cliniche e terapeutiche. Presentazione
di un caso
Minerva Pediatr. 24 (1972) 419-433 (Engl. Abstr.)
- 374) MANGHANI, D.K., DASTUR, D.K.: Wilson's disease in India.
II. Biochemical and pathogenetic considerations in
patients, parents and sibs
Neurology (Minneap.) 18/2 (1968) 117-126
- 375) MANZLER, A.D., SCHREINER, A.W. : Copper-induced
acute hemolytic anemia: A new complication of
hemodialysis
Ann. Intern. Med. 73 (1970) 409
- 376) MARCEAU, N., ASPIN, N., SASS-KORTSAK, A. : The in
vivo transfer of ceruloplasmin copper to cyto-
chrome oxidase
Canad. Fed. biol. Soc. Abst. 13 (1970) 127
- 377) MARCEAU, N. : Biophysical studies of ceruloplasmin
Ph. D. thesis, University Toronto, 1971
- 378) MARCEAU, N. : L'utilisation du cuivre dans l'organisme et
son rôle dans la pathogénèse de la maladie de
Wilson
Un. Med. Canada 103/12 (1974) 2104-2106

- 379) MARCEAU, N., ASPIN, N., SASS-KORTSAK, A.: Evidence for the physiological role of ceruloplasmin
Clin. Res. Proc. 18 (1970) 736
- 380) MARECEK, Z., GRAF, M.: Letter: Pregnancy in penicillamine-treated patients with Wilson's disease
New. Engl. J. Med. 295/15 (1976) 841-842
- 381) MARECEK, Z., HEYROVSKY, A., VOLEK, V.: The effect of long term treatment with penicillamine on the copper content in the liver in patients with Wilson's disease
Acta Hepatogastroenterol. (Stuttg.) 22/5 (1975) 292-296
- 382) MARECEK, Z., HEYROVSKY, A., JINDROVA, M. et al.: Diagnostika symptomatických forem Wilsonovy choroby
Cas. Lek. Cesk. 115/13 (1976) 397-400
- 383) MARECEK, Z., GRAF, M.: Tehotenství a porod u Wilsonovy choroby
Sb. Lek. 77/2 (1975) 45-50 (Engl. Abstr.)
- 384) MARTIN, J.P.: Wilson's disease
Handbook of Clin. Neurology - "Diseases of the Basal Ganglia" ed. P.J. Vinken u. G.W. Bruyn 6 (1968) 267-279
- 385) MARTINOV, Y.S., MALKOVA, E.V., KOUZNETSOV, V.N.: La dégénérescence hépato-lenticulaire et les syndromes hépato-cérébraux
Rev. Neurol. (Paris) 126 (1972) 292-299
- 386) MARTYNOV, I. u. S., POPOVA, A.S., VOSHCHANOVA, N.P.: Nevrologicheskie sindromy pri gipokal'tsemii, obuslovlennoi nedostotochnost'iu
Zh. Nevropatol. Psikiatr. 73 (1973) 853-858 (Engl. Abstr.)
- 387) MATSUDA, I., PEARSON, T., HOLTZMAN, N.A.: Determination of apoceruloplasmin by radioimmuno-assay in nutritional copper deficiency, Menkes' kinky hair syndrome Wilson's disease and umbilical cord blood
Pediatr. Res. 8/10 (1974) 821-824

- 388) MATSUI, Y.: Transferrin, haptoglobin and ceruloplasmin in the maternal and fetal sera
J. Jap. Obstet. Gynec. Soc. 23 (1971) 10
- 389) MATUSAN, J., HEGEDŰS, E., CAREV, V.: Hepatolenticularna degeneracija
Vojnosanit Pregl. 31 (1974) 194-197
- 390) MAVLOV, L., KEHAIOV, A.: Le role des cordes des voyales dans la parole scandée et explosive lors de lésions cérébelleuses (recherches laryngostroboscopiques chez de malades à forme tremblante de la dégénérescence hépato-lenticulaire pseudo-sclérose de Westphal -Strümpell)
Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord.) 90 (1969) 320-324
- 391) MAVLOV, L., ELENKOV, P.: Rol' ataksicheskogo tremora diafragmy v patogeneze mozznechkovykh rasstroistv rechi (rentgenoskopicheskie i kinorentgenologichesie issledovaniya bol'nykh s gepato-lentikularnoi degeneratsiei)
Zh. Nevropatol. Psikiatr. 71 (1971) 1787-1789 (Engl. Abstr.)
- 392) MCCALL, J.T., GOLDSTEIN, N.P., RANDALL, R.V., GROSS, J.B.: Comparative metabolism of copper and zinc in patients with Wilson's disease (hepatolenticular degeneration)
Amer. J. Med. Sci. 254 (1967) 13-23
- 393) MCCOMBS, M., BOWMAN, B.H.: Demonstration of inherited ceruloplasmin variants in human serum by acrylamide gel electrophoresis
Tex. Rep. on Biol. and Med. 27 (1969) 769
- 394) MCCOSKER, P.J.: Observations on blood copper in the sheep. II. Chronic copper poisoning
Res. Vet. Sci. 9 (1968) 103-116
- 395) MC DERMOTT, J.A., HUBER, C.T., OSAKI, S., FRIEDEN, E.: Role of iron in the oxidase activity of ceruloplasmin
Biochim. biophys. Acta (Amst.) 151 (1968) 541
- 396) MCGUIRE, L.B., SMITH, D.E.: Liver failure in a young man
Virg. Med. Monthly 95 (1968) 218-226

- 397) MC INTYRE, N., CLINK, H.M., LEVI, A.J., CUMINGS, J.N., SHERLOCK, S. : Hemolytic anemia in Wilson's disease
New Engl. J. Med. 276 (1967) 439
- 398) MEARRICK, P.T., MISTILIS, S.P. : Effect of cortisone on the faecal excretion of copper in neonatal rats: a new model for the study of Wilson's disease
Gut 10 (1969) 955-956
- 399) MEARRICK, P.T., MISTILIS, S.P.: Excretion of radio-copper by the neonatal rat
J. Lab. Clin. Med. 74 (1969) 421-426
- 400) MERA, A.: Uncommon EEG findings in hepato-lenticular degeneration
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 27 (1969) 218
- 401) METZ, E.N.: Mechanism of hemolysis by excess copper
Clin. Res. 17 (1969) 32
- 402) METZ, E.N., SAGONE, A.L. : Effect of copper on the hexose monophosphate shunt in intact red blood cells
Clin. Res. 19 (1971) 426
- 403) METZ, E.N., PEVNY, I., METZ, J. : Penicillin-Allergie --- Penicillamin-Allergie. Erfolgreiche Desensibilisierung einer Penicillaminallergie mit Penicillamin G bei Morbus Wilson
Munchen. Med. Wschr. 29 (1970) 1341-1348
- 404) MILLER, G.J., PERSAUD, V. : Hereditary hepato-lenticular degeneration (Wilson's disease). Report of the first case in Jamaica
Trop. Geogr. Med. 20 (1968) 225-232
- 405) MINDELZUN, R., ELKIN, M., SCHEINBERG, I.H., STERN-LIEB, I. : Skeletal changes in Wilson's disease. A radiological study
Radiology 94 (1970) 127-132
- 406) MINGRINO, S., PAVAN, L.: Possibilità di trattamento della malattia di Wilson con talamolisi stereotassica
G. Psichiat. Neuropat. 96 (1968) 487-493
- 407) MINGRINO, S., PAVAN, L. : Morbo di Wilson trattato con talamolisi
Riv. Sper. Freniat. 93 (1969) 772-773

- 408) MINIO, F., GAUTIER, A. : L'ultrastructure du foie humain lors d'ictères idiopathiques chroniques.
IV. Mitochondries de morphologie inhabituelle et "inclusions cytoplasmiques paracrystallines" hépatocytaires
Z. Zellforsch. 78 (1967) 267-279
- 409) MIROUZE, J., JAFFIOL, C., MARY, P. : Etude clinique, thérapeutique et isotopique d'une maladie de Wilson familiale. Désensibilisation à la D-penicillamine
Marseille Med. 106 (1969) 495-503
- 410) MISZTAL, S., WEISS, B., JANUKOWICZ-LORENZ, H. :
Utajony zespół hemolityczny w przypadku choroby Wilsona
Neurol. Neurochir. Pol. 8 (1974) 123-126
(Engl. Abstr.)
- 411) MITCHELL, A.M., HELLER, G.L. : Changes in Kayser - Fleischer ring during treatment of hepatolenticular degeneration
Arch. Ophthal. (Chicago) 80 (1968) 622-631
- 412) MIYAKAWA, T., MURAYAMA, E. : An autopsy case of the "demyelinating type" of Wilson's disease
Acta Neuropathol. (Berl.) 35/3 (1976) 235-241
- 413) MIYAKAWA, T., MURAYAMA, E., SUMIYOSHI, S. et al. :
A biopsy case of Wilson's disease. Pathological changes in peripheral nerves
Acta Neuropathol. (Berl.) 24 (1973) 174-177
- 414) MJØLNERØD, O.K., RASMUSSEN, K., DOMMERUD, S.A., GJERULDSSEN, S.T. : Congenital connective - tissue defect probably due to D-penicillamine treatment in pregnancy
Lancet 1 (1971) 673-675
- 415) MODIGLIANI, R. : La maladie de Wilson ou dégénérescence hépato-lenticulaire
Rev. Medicochir. Mal. Foie 44 (1969) 109-124
- 416) MÖLLMANN, H., HENKE, G., ALFES, H. : Aktivierungs-analytische Cu-Bestimmung im Leberpunktat bei Morbus Wilson
Z. klin. Chem. klin. Biochem. 7 (1969) 647

- 417) MÖRL, M., KÜNTZEL, W. : Klinik und Therapie des Morbus Wilson (hepatozerebrale Degeneration)
Dtsch. Ärztebl. 24 (1977) 1587-1590
- 418) MOGUILLANSKY, P., BURD, N. : Colangiografia endovenosa.
Basis fisiopatologica
Prensa Med. Argent. 54 (1967) 1433-1438
- 419) MONDORF, A.W., KOLLMAR, M., HALBERSTADT, E.,
FREY, J. : Untersuchungen über das Verhalten des
Coeruloplasmins unter oralen Ovulationshemmern
Klin. Wschr. 46 (1968) 958
- 420) MONDORF, A.W., MACKENRODT, G., HALBERSTADT, E.:
Coeruloplasmin
Klin. Wschr. 49 (1971) 61-70
- 421) MONRO, P.: Effect of treatment on renal function in severe
osteomalacia due to Wilson's disease
J. Clin. Pathol. 23 (1970) 487-491
- 422) MORELL, A.G., WINDSOR, J., STERNLIEB, I., SCHEIN-
BERG, I.H. : Spectrophotometric determination
of microgram quantities of copper in biological
material.
In: Lab. Diagn. of Liv. Dis. ed. F.W. Sunder-
man and F.W. Sunderman Jr. (St.Louis)
W.H. Green, Inc., Chapt. 16 B (1968) 193-195
- 423) MORELL, A.G., WINDSOR, J., STERNLIEB, I., SCHEIN-
BERG, I.H. : Measurement of concentration of
ceruloplasmin in serum by determination of its
oxidase activity.
In: Lab. Diagn. of Liv. Dis. ed. F.W. Sunder-
man and F.W. Sunderman Jr. (St.Louis)
W.H. Green, Inc., Chapt. 16 B (1968) 196-198
- 424) MORELL, A.G., IRVINE, R.A., STERNLIEB, I., SCHEIN-
BERG, I.H. : Physical and chemical studies on
ceruloplasmin. V. Metabolic studies on sialic-free
ceruloplasmin in vivo
J. Biol. Chem. 243 (1968) 155
- 425) MORELL, A.G., VAN DEN HAMER, C.J.A., SCHEIN-
BERG, I.H.: Physical and chemical studies on
ceruloplasmin. VI. Preparation of human cerulo-
plasmin crystals
J. Biol. Chem. 244 (1969) 3494

- 426) MORGAN, J.P., PREZIOSI, T.J., BIANCHINE, J.R. :
Ineffectiveness of L-dopa as supplement to peni-
cillamine in a case of Wilson's disease
Lancet 2 (1970) 659
- 427) MOSSAKOWSKI, M.J., RENKAWEK, K., KRASNICKA, Z.:
Morphology and histochemistry of Wilsonian and
hepatogenic gliopathy in tissue culture
Acta Neuropath. (Berl.) 16 (1970) 1-16
- 428) NEEDLEMAN, S.B., SAHGAL, V., BOSHER, B. : Studies
on the biochemical characterization of human
ceruloplasmin
Experientia 26 (1970) 495-496
- 429) NEIFAKH, S.A., MONAKHOV, N.K., SHAPOSHNIKOV, A.M.,
ZUBSHITSKI, Yu.N. : Localization of ceruloplas-
min biosynthesis in human and monkey liver cells
and its copper regulation
Experientia 25 (1969) 337-344
- 430) NEUMANN, P.Z., SASS-KORTSAK, A. : The state of copper
in human serum: Evidence for an amino acid bound
fraction
J. Clin. Invest. 46 (1967) 646
- 431) NEUMANN, P.Z., SILVERBERG, M.: Metabolic pathways of
red blood cell copper in normal humans and in
Wilson's disease
Nature (Lond.) 213 (1967) 775-779
- 432) NOMOTO, S., KANAI, M., MATSUDA, Y. : Evaluation of
the need of ceruloplasmin and serum copper ana-
lyses in the diagnosis of Wilson's disease
Jpn. J. Clin. Pathol. 22/10 (1974) 190 (Jpn)
- 433) NUSS, J.I., MC CARE, R.C., MULAY, I.C., MULAY, L.N.:
Copper and free radical accumulation in liver of
calves with inherited hydrocephalus
Am. J. Vet. Res. 28/27 (1967) 1909-1913
- 434) ODIEVRE, M., VEDRENNE, J., LANDRIEU, P. et al.:
Les formes hépatiques "pures" de la maladie de
Wilson chez l'enfant. A propos de dix observations
Arch. Fr. Pédiatr. 31 (1974) 215-222
(Engl. Abstr.)

- 435) OGAN, H., EREK, E., KONICE, H.: Ozellik gösteren bir Wilson sirozu vak'asi
Türk. Tip.Cem.Mec. 34 (1968) 242-245
- 436) OGLE, R.G., GIBILISCO, J.A., GOLDSTEIN, N.P., RANDALL, R.V. : Oral roentgenographic changes in Wilson's disease
Journal-Lancet 87 (1967) 464-466
- 437) O'NEIL, S., FRED, H.L., BORRESON, R.E.: Clinicopathologic conference
Texas Med. 64 (1968) 87-91
- 438) O'REILLY, S.: Problems in Wilson's disease
Neurol. (Minneap.) 17/2 (1967) 137-147
- 439) O'REILLY, S., LONCIN, M. : Ceruloplasmin and 5-hydroxyindole metabolism in pregnancy
Amer. J. Obstet. Gynec. 97 (1967) 8
- 440) O'REILLY, S., POLLYCOVE, M., BANK, W.J.: Iron metabolism in Wilson's disease. Kinetic studies with iron
Neurol. (Minneap.) 18 (1968) 634-644
- 441) O'REILLY, S., OSWALD, M.: Erythrocytorein in Wilson's disease
Progr. in Neurogenetics, ed.: Barbeau, A., Brunette, J.R. (Amsterdam) Exc.
Med. Found. (1969) 606-614
- 442) O'REILLY, S.: Wilson's disease
Present Concepts 2 (1969) 277-304
- 443) O'REILLY, S., STRICKLAND, G.T., WEBER, P.M., BECKNER, W.M., SHIPLEY, L.: Abnormalities of the physiology of copper in Wilson's disease: I. The whole-body turnover of copper
Arch. Neurol. 24 (1971) 385-390
- 444) O'REILLY, S., POLLYCOVE, M., TONO, M., HERRADORA, L. : Abnormalities of the physiology of copper in Wilson's disease: II. The internal kinetics of copper
Arch. Neurol. 24 (1971) 481-488

- 445) O'REILLY, S., WEBER, P.M., OSWALD, M., SHIPLEY, L. : Abnormalities of the physiology of copper in Wilson's disease: III. The excretion of copper
Arch. Neurol. 25 (1971) 28-32
- 446) O'REILLY, S., WEBER, P.M., POLLYCOVE, M., SHIPLEY, L.: Detection of the carrier of Wilson's disease
Neurol. (Minneapolis) 20 (1970) 1133-1138
- 447) O'REILLY, S., DEKABAN, A.S., AAMODT, R., RUMBLE, W.F., JOHNSTON, G.S. : Wilson's disease and Menkes' disease - a contrast in chronogenetics
Acta Genet. Med. (Bologna) 23/Spec. Nr. (1974) 50-51
- 448) O'REILLY, S., WEBER, P.M., POLLYCOVE, M., SHIPLEY, L.: Detection of the heterozygote of Wilson's disease
J. Nucl. Med. 10/3 (1969) 143-144
Ref.: Exc. Med. Neurol. Neurosurg. 22 (1969) 7280
- 449) O'REILLY, S.: The characterisation of individuals with respect to Wilson's disease
Acta Genet. Med. (Bologna) 23 (1974) 315-324
- 450) OSAKI, S., JOHNSON, D.A., FRIEDEN, E.: The mobilization of iron from the perfused mammalian liver by a serum copper enzyme, ferroxidase I.
J. Biol. Chem. 246 (1971) 3018-3023
- 451) OSBORN, S.B., WALSHE, J.M.: The influence of genetic and acquired liver defects on radio-copper turnover in Wilson's disease
Lancet 2 (1969) 17-20
- 452) OSBORN, S.B., WALSHE, J.M., WILLIAMS, R.: Copper dynamics in Wilson's disease
Ann. Biol. Clin. (Paris) 30 (1972) 391-396
- 453) OSBORN, S.B., SZAZ, K.F., WALSHE, J.M. : Studies with radioactive copper ($^{64}\text{-Cu}$ and $^{67}\text{-Cu}$): abdominal scintiscans in patients with Wilson's disease
Quart. J. of Med. 38 (1969) 467-474

- 454) OSBORN, S.B., WALSHE, J.M.: Studies with radioactive copper (64-Cu and 67-Cu) in relation to the natural history of Wilson's disease
Lancet 1 (1967) 346-350
- 455) OSSWALD, P., NIESSEN, K.H.: Exokrine Pankreasinsuffizienz bei Morbus Wilson
Klin. Wschr. 54/17 (1976) 839-843
(Engl. Abstr.)
- 456) OTA, K., OKAMOTO, Y., HONDA, O. : Electron microscopic observations on the cerebrum in a case of Wilson's disease
Psychiat. Neurol. Jap. 71 (1969) 385-406 (Jpn)
- 457) OTA, K., OKAMOTO, Y., HONDA, O. : Electron microscopic observations on the cerebellar cortex of a case of Wilson's disease
Psychiat. Neurol. Jap. 72 (1970) 157-169 (Jpn)
- 458) OTA, K.: Electron microscopic observations on the so-called Opalski cells of the brain in Wilson's disease
Adv. Neurol. Sci. (Tokyo) 15 (1971) 640-650
(Engl. Abstr.) (Jpn)
- 459) OUDÉA, P., DOMART-OUDEA, M.-C., FAUVERT, R.: L'ultrastructure hépatique. II. Le foie pathologique
Rev. Franc. Etud. Clin. Biol. 12 (1967) 641-665
- 460) OWEN, C.A. Jr., BOWIE, E.J.: Platelet function and coagulation in patients with Wilson's disease
Arch. Intern. Med. 136/2 (1976) 148-152
- 461) OWEN, C.A. Jr., HAZELRIG, J.B. : Copper metabolism in the rat
Birth Def. Orig. Art. Ser. 4/2 (1968) 1-7
- 462) OWEN, C.A. Jr.: Similarity of chronic copper toxicity in rats to copper deposition of Wilson's disease
Mayo Clin. Proc. 49 (1974) 368-375
- 463) OYAKE, Y. et al.: Hepato-cerebral disease and copper distribution in the tissues
Adv. Neurol. Sci. (Tokyo) 13 (1969) 232-240
(Jpn)
- 464) OZSOYLU, S.: Diagnosis of Wilson's disease
New Engl. J. Med. 284 (1971) 1159

- 465) PAKSZYS, W., DOMZAL, T.: Test stymulacji ceruloplazminy (TSC) w leczeniu padaczki i w rozpoznawaniu choroby Wilsona
Neurol. Neurochir. Pol. 7 (1973) 461-466
(Engl. Abstr.)
- 466) PAKSZYS, W.: Wykrywanie bezobjawowych i przedklinicznych postaci choroby Wilsona za pomocą próby z użyciem 5,5-dwufenylohydantoiny (hydantoinal Polfa)
Neurol. Neurochir. Pol. 7 (1973) 237-241
(Engl. Abstr.)
- 467) PALLADINI, G., CONFORTI, A., MEDOLAGO, L., VENTURINI, G., REITANO, M., CERBO, R., ZELAZEK, S., PISTONE, A.: Riproduzione sperimentale della malattia di Wilson
Acta Neurol. (Napoli) 29/4 (1974) 417-418
- 468) PARDO, R., RUBIO, H.H. : El cobre en la degeneración hepatolenticular (D.H.L.)
Acta Gastroenterol. Latinoam. 3 (1971) 27-28
- 469) PASQUAZZI, M. : Semeiotica dei tremori
Policlinico (Prat.) 74 (1967) 199-204
- 470) PASS, F., GOLDFISHER, S., STERNLIEB, I., SCHEINBERG, I.H. : Elastosis perforans serpiginosa during penicillamine therapy for Wilson disease
Arch. Dermatol. 108 (1973) 713-715
- 471) PASSERON, S., JIMENEZ DE ASUA, L., CARMINATTI, H.: Fructose-1,6-diphosphate, a reactivator of Cu^{++} -inhibited pyruvate kinase from liver
Biochem. biophys. Res. Commun. 27 (1967) 33
- 472) PASSWELL, J., COHEN, B.E., BASSAT, I.B., RAMOT, B., SACHORY, M., LAVI, U. : Hemolysis in Wilson's disease
Israel J. med. Sci. 6 (1970) 549
- 473) PATERSON, C.R., LOSOWSKY, M.S. : The bones in chronic liver disease
Scand. J. Gastroenterol. 2/15 (1967) 293-300

- 474) PAWLAK, J. : Z zaburzenia przemiany miedzi próba tłumaczenia analogicznych patomechanizmów spotykanych w zespole Wilsona i w ciężkich postaciach marskości wątroby
Wiad. Lek. 28/12 (1975) 1041-1044
(Engl. Abstr.)
- 475) PEISACH, J., BLUMBERG, W.E. : A mechanism for the action of penicillamine in the treatment of Wilson's disease
Mol. Pharmacol. 5 (1969) 200-209
- 476) PENIN, H. : Über den diagnostischen Wert des Hirnstrombildes bei der hepato-portalen Enzephalopathie, zugleich ein klinisch-statistischer Beitrag zur Frage neurologischer und psychischer Veränderungen bei Leberzirrhosen und portokavaler Anastomoseneroperation
Fortschr. Neurol. Psychiat. 35 (1967) 173-234
- 477) PENTSCHEW, A., GARRO, F. : Experimental Wilson's disease in primates
J. Neuropath. Exp. Neurol. 27 (1968) 132
- 478) PÉPIN, B., BARRAINE, R. : Maladie de Wilson
Encyclopédie médico-chirurgicale, Neurologie 1967
- 479) PÉPIN, B., BARRAINE, R. : Traitement de la maladie de Wilson
Cah. Coll. Med. Hop. Paris 9 (1968) 184-187
- 480) PÉPIN, B., HAGVENAU, M. : Neurological features of Wilson's disease
Concours Med. 96/25 (1974) 3998-4007
- 481) PETERA, V., LAHN, V., VIRT, S., VOLENIKOVA, L., KOHOUT, J. : Eisen- und Kupferstoffwechsel bei der Hämochromatose und der Wilsonschen Krankheit. Untersuchungen an Familienangehörigen
Z. Ges. Inn. Med. 24 (1969) 315-319
- 482) PETERSON, D.I., OLDENDORF, W.H., LEDERER, M. : Normal manganese turnover in Wilson's disease
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 131 (1969) 20-22
- 483) PETIT, H. : Maladie de Wilson traitée par penicillamine : effet favorable
Lille Med. 13 (1968) 1132-1134

- 484) PLUM, L., JENSEN, K.G., PALM, L. : Degeneratio hepato-
lenticularis. Et tilfaelde ogen familieundersøgelse
Ugeskr. Laeg. 129 (1967) 583-585
- 485) PODESTA, H.A., GARCIA DADONI, L.R.A., MAZZEI, C.M.
et al.: Enfermedad de Wilson o degeneración hepa-
tolenticular
An. Cat. Clin. Med. Mazzei 9 (1968) 38-43
Ref.: Exc. Med., Hum. Gen. 8 (1970) 982
- 486) PODESTA, H.A., GARCIA DADONI, L.R.A., MAZZEI, C.M.:
Enfermedad de Wilson (degeneración hepatolenti-
cular)
Prensa Med. Argent. 55 (1968) 33-37
- 487) POPPER, H.: Comments
Birth Def. Orig. Art. Ser. (Wilson's disease)
4 (1968) 103
- 488) POPPER, H., SCHAFFER, F.: Pathophysiology of cholestasis
Hum. Path. 1 (1970) 1-24
- 489) PORTER, H.: Copper proteins in brain and liver in normal
subjects and in cases of Wilson's disease
Birth Def. Orig. Art. Ser. 4 (1968) 23
- 490) PRELLWITZ, W., HAMMAR, C.-H., DUDECK, J.: Hapto-
globin und Caeruloplasmin bei Krankheiten der
Leber und der Gallenwege
Dtsch. Med. Wschr. 26 (1968) 1277
- 491) PROESMANS, W., JAEKEN, J., EECKELS, R.: D-peni-
cillamine induced IgA deficiency in Wilson's disease
Lancet 2/7989 (1976) 804-805
- 492) PULKKINEN, M.O., WILLMAN, K.: The effect of oral contra-
ceptives on serum enzymes
Acta Obstet. Gynec. Scand. 46 (1967) 526-536
- 493) PUZYNSKI, S. et al.: Effect of serum from a case of hepato-
lenticular degeneration on the activity of serum
ceruloplasmin from healthy subjects and in schizo-
phrenics
Pol. Med. J. 6 (1967) 1009-1015
- 494) RASORE-QUARTINO, A. : Forma giovanile a prevalente im-
pronta epatica del morbo di Wilson
Minerva Pediatr. 19/34 (1967) 1582-1585

- 495) REED, G.B., BUTT, E.M., LANDING, B.H. : Copper in childhood liver disease
Arch. Path. 93 (1972) 249-255
- 496) RETT, A.: Zur Problematik des hirnnorganischen Psychosyndroms beim Kind
Pädiatrie - Pädologie 1 (1972) 3-9
- 497) RICHARDSON, J.C.: Treatment of Wilson's disease
Mod. Treatm. 5 (1968) 321-331
- 498) RIGARDETTO, R., TREVISIO, A. : Recenti acquisizioni sulla terapia del morbo di Wilson
Minerva Pediatr. 27/3 (1975) 177-186
- 499) RIMBAUD, P., MIROUZE, J., MARY, P. : Syndrome "d'épidermolyse bulleuse à kystes épidermiques" apparaissant au cours d'une maladie de Wilson traitée par la pénicillamine
Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr. 77 (1970) 484-486
- 500) RIMBAUD, P., MIROUZE, J., MARY, P. et al.: Complications dermatologiques au cours du traitement de la maladie de Wilson par la D-pénicillamine
Med. Chir. Dig. 2 (1973) 3-8 (Engl. Abstr.)
- 501) RITLAND, S.: Hemolytisk anemie ved Wilson's sykdom
T. Norske Laegeforen 94/28 (1974) 1897-1900
- 502) ROCHE - SICOT, J., SICOT, CH., FELDMAN, G., RUEFF, B., BENHAMOU, J.-P.: The syndrome of acute intravascular haemolysis and acute liver failure as a first manifestation of Wilson's disease
Digestion 8 (1973) 447
- 503) ROSENBERG, E.B., STRICKLAND, G.T., FENG, Y.-S., BLACKWELL, R.Q.: Comparison of immunologic and enzymatic methods for coeruleoplasmin quantitation in Wilson's disease
J. Formosan Med. Assoc. 70 (1971) 49-53
- 504) ROSENBERGER, K.: Hepatozerebrale Degeneration (Morbus Wilson). Darstellung des Krankheitsbildes und Beschreibung eines eigenen Falles
Nervenarzt 44/9 (1973) 484-487

- 505) ROSSNER, J.A.: Ultrastrukturelle Untersuchungen der Leber bei Morbus Wilson
Verh. Dtsch. Ges. Path. 54 (1970) 537
- 506) RUPP, H. et al.: Reactions of D-penicillamine with copper in Wilson's disease
Biochem. Biophys. Res. Commun. 72/1 (1976) 223-229
- 507) RUZICKOVÁ, R., HAUTOVÁ, D. : Psychické poruchy u Wilsonovy choroby a jejich ovlivnem penicillaminovou terapii
Cesk. Psychiat. 63 (1967) 236-242
- 508) RYDEN, L.: Single-chain structure of human ceruloplasmin
Eur. J. Biochem. 26 (1972) 380-386
- 509) SACK, G., LÖSSNER, J., BACHMANN, H. : Ergebnisse hirnelektrischer Verlaufs- und Familienuntersuchungen beim Morbus Wilson
Psychiatr. Neurol. Med. Psychol. (Leipz.) 27/8 (1975) 455-462
- 510) SAHGAL, V., NEEDLEMAN, S.B., BOSHES, B.: Studies of peptide maps of ceruloplasmin in Wilson's disease
Trans. Amer. Neurol. Ass. 94 (1969) 335-336
- 511) SAHGAL, V., NEEDLEMAN, S.B., MCKELVEY, E.M., BOSHES, B. : Studies on ceruloplasmin in Wilson's disease
Neurology (Minneap.) 20 (1970) 402-403
- 512) SANO, I. et al.: Genetical and epidemiological studies of Wilson's disease in Japan
Psychiatr. Neurol. Jap. 69 (1967) 555-562
- 513) SANTA, T., SHIBASAKI, H., INOKUCHI, T.: Electron microscopic observation of the liver in Wilson's disease
Brain Nerve (Tokyo) 20 (1968) 941-946 (Jpn)
- 514) SASS - KORTSAK, A.: Wilson's disease: a treatable liver disease in children
Pediatr. Clin. North. Am. 22/4 (1975) 963-984 (112 ref.)

- 515) SASS - KORTSAK, A.: Hepatolenticular degeneration (Kinnier Wilson's disease)
Handb. Inn. Med. (Springer: Berlin - Heidelberg)
7/1 (5.Aufl.) (1974) 627-665
- 516) SCHEINBERG, I.H.: Toxicity of penicillamine
Postgr. Med. J. (suppl.) 43 (1968) 11
- 517) SCHEINBERG, I.H., STERNLIEB, I., RICHMAN, J.:
Psychiatric manifestations in patients with Wilson's
disease
Birth Def. Orig. Art. Ser. 4 (1968) 85
- 518) SCHEINBERG, I.H.: On keeping one's eye on the ball: ana-
lysis of biologic specimens for copper
New Engl. J. Med. 280 (1969) 1239-1240
- 519) SCHEINBERG, I.H., STERNLIEB, I. : The bases of clinical
heterogeneity of Wilson's disease.
III. Symposium Mal de Wilson Paris 1973
- 520) SCHEINBERG, I.H.: Letter: Doubt Wilson disease
Arch. Neurol. 29 (1973) 449
- 521) SCHEINBERG, I.H.: Letter: Wilson's disease and copper
-binding proteins
Science 185 (4157) (1974) 1184-1185
- 522) SCHEINBERG, I.H.: A psychogenetic anecdote
Psychosom. Med. 37/4 (1975) 368-371
- 523) SCHEINBERG, I.H.: Letter: Uses and usefulness of peni-
cillamine
New Engl. J. Med. 292/20 (1975) 1080
- 524) SCHEINBERG, I.H., STERNLIEB, I. : Pregnancy in peni-
cillamine-treated patients with Wilson's disease
New Engl. J. Med. 293/25 (1975) 1300-1302
- 525) SCHEUER, P.J., THORPE, M.E.C., MARRIOT, P.:
A method for the demonstration of copper under
the electron microscope
J. Histochem. Cytochem. 15 (1967) 300-301
- 526) SCHINDLER, H.: Erfahrungen mit der langfristigen Therapie
des Morbus Wilson
Wien. Z. Inn. Med. 48 (1967) 465-469

- 527) SCHMID - RÜTER, E., FEIST, D., WESCH, H., ROSSNER, J.A., SCHÄRER, K.: Präsymptomatischer Morbus Wilson (Diagnose, Behandlung und Familienuntersuchung)
Dtsch. Med. Wschr. 98 (1973) 1698-1703
- 528) SCHNACK, H.: Harnkupferbilanz bei Morbus Wilson unter der Therapie
Wien. Z. Inn. Med. 48 (1967) 469-476
- 529) SCHÖNHEYDER, F., GREGERSEN, G., HANSEN, H.E., SKOV, P.E.: Renal clearances of different amino acids in Wilson's disease before and after treatment with penicillamine
Acta Med. Scand. 190 (1971) 395-399
- 530) SCHROTER, G., STARZL, T.E., GILES, G., LILLY, J.R., TAGAGI, H., MARTINEAU, G., HALGRIMSON, C.G., PENN, I., PUTNAM, C.W.: Indications for orthotopic liver transplantation: with particular reference to hepatomas, biliary atresia, cirrhosis, Wilson's disease and serum hepatitis
Transplant. Proc. 3 (1971) 308-312
- 531) SCHWANITZ, G.: Chromosomenstörungen bei der Wilsonschen Krankheit
Ärzt. Praxis 21/35 (1969) 2095-2097
- 532) SCOLLO LAVIZZARI, G.: Das Elektroenzephalogramm bei Leberkrankheiten
Dtsch. Med. Wschr. 94 (1969) 1020-1021
Ref.: Exc. Med., Psychiatr. 23 (1970) 3200
- 533) SHAPOSHNIKOV, A.M., ZUBZITSKI, Y.N., SCHULMAN, V.S.: Identification of ceruloplasmin in human liver cells by fluorescent antibodies and absence of this protein in Wilson's disease
Experientia 25 (1969) 424-426
- 534) SHEFER, D.G., STARIKOV, A.S., KOKOREVA, N.S.: Nekotorye biokhimicheskie pokazateli pri gepato-tserebral'noi distrofii do i posle stereotaksi-cheskikh operatsii
Vopr. Neirokhir. 35 (1971) 16-19 (Engl. Abstr.)
- 535) SHERLOCK, S. : Diseases of the liver and biliary system 4th ed., Oxford-Edinburgh : Blackwell (1968) 456-468

- 536) SHIKATA, T. : Liver changes in hepatocerebral disease
Acta Path. Jap. 17 (1967) 191-215
- 537) SHIKATA, T. : Morphogenesis of liver cirrhosis in Wilson's disease
Birth Def. Orig. Art. Ser. 4/2 (1968) 88-91
- 538) SHIMIZU, M. : Ceruloplasmin as a controlling factor of the hematopoietic system
Birth Def. Orig. Art. Ser. 4/2 (1968) 49-53
- 539) SHIMIZU, M. : Wilson's disease
Naika 27 (1971) 252-255 (Jpn.)
- 540) SHIMIZU, M. : Studies on brain glycogen in hepatocerebral disease of Inose type
J. Tokyo Med. Coll. 29 (1971) 165-179
(Engl. Abstr.)
- 541) SHIRAKAWA, K., HIROTA, K., KANBAYASHI, I. : Effect of sulphhydryl compounds on excretion of heavy metals, with special reference to organic mercury poisoning and Wilson's disease
Jap. J. Clin. Med. 27 (1969) 1642-1648 (Jpn.)
- 542) SHIRAKI, H. : Comparative neuropathologic study of Wilson's disease and other types of hepatocerebral disease
Birth Def. Orig. Art. Ser. 4/2 (1968) 64-73
- 543) SHOKEIR, M.H.K., SHREFFLER, D.C., GALL, J.C. : Further electrophoretic variation in human ceruloplasmin
Meeting Amer. Soc. hum. Genet. Toronto 1967
- 544) SHOKEIR, M.H.K., RUCKNAGEL, D.L., SHREFFLER, D.C., NA-NAKORN, S., WASI, P. : Genetic polymorphism of human serum ceruloplasmin in Thailand
Amer. Soc. hum. Genet. Abst. 21 (1968) 68
- 545) SHOKEIR, M.H.K. : Oral contraceptives and caeruloplasmin activity
Lancet 2 (1968) 1192
- 546) SHOKEIR, M.H.K., SHREFFLER, D.C. : Cytochrome oxidase deficiency in Wilson's disease: A suggested ceruloplasmin function
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 62 (1969) 867-872

- 547) SHOKEIR, M.H.K. : Quantitative variation in serum ceruloplasmin among ethnic groups
Clin. Genet. 1 (1970) 166-170
- 548) SHOKEIR, M.H.K., SHREFFLER, D.C.: Two new ceruloplasmin variants in negroes: data on three populations
Biochem. Genet. 4 (1970) 517-528
Gen. Abstr. 5 (1970) 567
- 549) SHOKEIR, M.H.K.: Biochemical and immunological characterization of ceruloplasmin genetic variants (a proposed model for quantitative control)
Ref.: Clin. Genetics 2/1 (1971) 41-49
- 550) SHOKEIR, M.H.K.: Is ceruloplasmin a physiological ferroxidase?
Clin. Biochem. 5 (1972) 115-120
- 551) SHOKEIR, M.H.K.: The molecular structure of human ceruloplasmin: a proposed model
Clin. Biochem. 6 (1973) 9-14
- 552) SHREFFLER, D.C., BREWER, G.J., GALL, I.C., HONEYMAN, M.S.: Electrophoretic variation in human serum ceruloplasmin: a new genetic polymorphism
Biochem. Gen. 1 (1967) 101-115
- 553) SICILIA, J.J., AGUIRRE, M., SANTACRUZ, R.: A propósito de un caso de enfermedad de Wilson
Rev. Clin. Esp. 110 (1968) 263-266
- 554) SICOT, C.: La maladie de Wilson
Concours. Med. 96/25 (1974) 3990-3994
- 555) SILVERBERG, M., NEUMANN, P.Z., ROTENBERG, A.D.: The role of amino acids in the physiologic and pathologic copper transport: In vitro and in vivo studies in Wilson's disease
Birth Def. Orig. Art. Ser. 4/8 (1968) 8-13
- 556) SIMONS, K., BEARN, A.G.: Isolation and partial characterization of the polypeptide chain in human ceruloplasmin
Biochim. biophys. Acta 175 (1969) 260-270
- 557) SINGER, L., SICHEL, J.-P., TYANO, S., KAMMERER, TH.: Etude des troubles psychiatriques dans un cas familial de maladie de Wilson
Ann. Med. psychol. (Paris) 125 (1967) 276-282

- 558) SINGH, M.: Hepatolenticular degeneration. Report of a case
Indian J. Pediat. 36/253 (1969) 44-47
Ref.: Exc. Med. Neurol. Neurosurg. 22 (1969) 7290
- 559) SLOVIS, T.L., DUBOIS, R.S., RODGERSON, D.O., SILVER-
MAN, A., REUBEN, S. : The varied manifestations
of Wilson's disease
J. Pediatr. 78 (1971) 578-584
- 560) SMALLWOOD, R.A., WILLIAMS, H.S., ROSENOER, V.M.,
SHERLOCK, S. : Liver copper levels in liver
disease. Studies using neutron activation analysis
Lancet 2 (1968) 1310-1313
- 561) SMALLWOOD, R.A., MC ILVEEN, B., ROSENOER, V.M.,
SHERLOCK, S. : Copper kinetics in liver disease
Gut 12 (1971) 139-144
- 562) SMITH, C.K., MATTSON, R.H. : Seizures in Wilson's
disease
Neurol. (Minneap.) 17 (1967) 1121-1123
- 563) SMITH, D.B., GALLAGHER, B.B. : The effect of penicillamine
on seizure threshold : the role of pyridoxine
Arch. Neurol. 23 (1970) 59-62
- 564) SÖYLEMEZ, M., KALABAY, O., DÖNMEZ, S. : Wilson
sirozlu hastalarda karaciger bakirinin tayini ve
önemi
Hacett. Tip./ Cerrahi Bülteni 3 (1970) 45
- 565) SPELLBERG, M.A. : Treatment of hepatolenticular degeneration
(Wilson's disease)
Amer. J. Gastroenterol. 52 (1969) 121-126
Ref.: Exc. Med. Neurol. Neurosurg. 23 (1970) 5914
- 566) SPEYER, B.E., CURZON, G. : Inhibitors of caeruloplasmin
Biochem. J. 105 (1967) 243
- 567) SPEYER, B.E., CURZON, G. : The inhibition of ceruloplasmin
by cyanide
Biochem. J. 106 (1968) 905-911
- 568) STÄHLER, E., STÄHLER, F., STURM, G. : Gravidität bei
Wilsonscher Kupferstoffwechselstörung
Geburtshilfe u. Frauenheilk. 32 (1972) 590-593

- 569) STAVRAKAKIS, G., SPENGOS, M., SCARPALEZOS, S.:
Skeletal massconversions in hepatolenticular
degeneration
Neuroradiology (Berl.) 10/3 (1975) 169-172
- 570) STEIN, H.L., WATSON, R.C.: Multiple intrasplenic arterial
aneurysms in Wilson's disease
Amer. J. Roentgenol., Radium Therapy,
Nucl. Med. 103 (1968) 441-443
Ref.: Gen. Abstr. 3 (1971) 2771
- 571) STEINER, P., FREY, P., LUPI, G.A., KISTLER, H.J.:
Familiärer Morbus Wilson: kupferinduzierte Hämolyse,
Hyperspleniesyndrom und Hyperpigmentation
als Leitsymptome
Schweiz. Med. Wschr. 105 (1975) 872-879
- 572) STERNLIEB, I., MORELL, A.G., WOCHNER, R.D.,
STROBER, W., SCHEINBERG, I.H.: Physiologic
and pathologic roles of the gastrointestinal tract in
the catabolism of 67-copper labelled ceruloplasmin
in man and dog
Proceedings of the third Congress of Gastroenterology
(Tokyo): Rec. Adv. in Gastroenterol. 2
(1967) 354-357
- 573) STERNLIEB, I. : Gastrointestinal copper absorption in man
Gastroenterol. 52 (1967) 1038-1041
- 574) STERNLIEB, I. : Mitochondrial and fatty changes in hepatocytes
of patients with Wilson's disease
Gastroenterol. 55 (1968) 354-367
- 575) STERNLIEB, I., SCHEINBERG, I.H. : Prevention of Wilson's
disease in asymptomatic patients
New Engl. J. Med. 278 (1968) 352
- 576) STERNLIEB, I., SCHEINBERG, I.H. : Prophylaxis of Wilson's
disease
New Engl. J. Med. 278 (1968) 1125
- 577) STERNLIEB, I. : Characterization of the ultrastructural changes
of hepatocytes in Wilson's disease
Birth Def. Orig. Art. Ser. 4/2 (1968) 92-98
- 578) STERNLIEB, I., SCHEINBERG, I.H.: Hepatolenticular degeneration
(Wilson's disease).
In: Current Diagnosis 2.ed. by H.F. Conn and R.B. Conn,
Jr., Philadelphia, W.B. Saunders (1968)
529-531

- 579) STERNLIEB, I., SCHEINBERG, I.H. : The detection of Wilson's disease and the prevention of the clinical manifestations in apparently healthy subjects
Birth Def. Orig. Art. Ser. 4/2 (1968) 122-125
- 580) STERNLIEB, I. : Mitochondrion-desmosome complexes in human hepatocytes
Z. Zellforsch. 93 (1969) 249-253
- 581) STERNLIEB, I., SCHEINBERG, I.H., WALSH, J.M. : Bleeding oesophageal varices in patients with Wilson's disease
Lancet 1 (1970) 638-641
- 582) STERNLIEB, I., SCHEINBERG, I.H. : Chronic hepatitis as a first manifestation of Wilson's disease
Ann. Int. Med. 76 (1972) 59-64
- 583) STERNLIEB, I. : Evolution of the hepatic lesion in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration)
In: Progr. in Liv. Dis.; ed. Popper, H. u. Schaffner, F. (New York) 4/ Ch. 29 (1972) 511-525
- 584) STERNLIEB, I., SCHEINBERG, I.H. : Radiocopper in diagnosing liver disease
Sem. in Nucl. Med. 2 (1972b) 176-188
- 585) STERNLIEB, I. : D-Penicillamine
Med. Chir. Dig. 2 (1973) 1-2
- 586) STERNLIEB, I., VAN DEN HAMER, C.J.A., MORELL, A.G., ALPERT, S., GREGORIADIS, G., SCHEINBERG, H. : Lysosomal defect of hepatic copper excretion in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration)
Gastroenterol. 64 (1973) 99-105
- 587) STERNLIEB, I. : Letter: Diagnosis of Wilson's disease
Gastroenterol. 67 (1974) 558
- 588) STERNLIEB, I., BENNETT, B., SCHEINBERG, I.H. : D-penicillamine-induced Goodpasture's syndrome in Wilson's disease
Ann. Intern. Med. 82 (1975) 673-676
- 589) STERNLIEB, I. : The development of cirrhosis in Wilson's disease
Clin. in Gastroenterol. 4/2 (1975) 367-379

- 590) STERNLIEB, I. : The beneficial and adverse effects of penicillamine
In : Collagen Metabolism and the Liver,
ed. Becker, K. u. Popper, H. (New York) :
Intercont. Book Corp. 1975
- 591) STERNLIEB, I. : Present status of diagnosis and prophylaxis
of asymptomatic patients with Wilson's disease.
In: Diseases of the liver and biliary tract,
ed. Leevy, C.M. (Basel) : Karger (1976)
137-142
- 592) STERNLIEB, I., FELDMANN, G. : Effects of anticopper therapy
on hepatocellular mitochondria in patients with
Wilson's disease: an ultrastructural and stereological
study
Gastroenterol. 71/3 (1976) 457-461
- 593) STERNLIEB, I. : Die Wilsonsche Krankheit (Hepatozerebrale
Degeneration)
Internist (Berl.) 17/7 (1976) 342-347
- 594) STÖRIKO, K. : Normal values for 23 different human plasma
proteins determined by single radial immuno-
diffusion
Blut 16 (1968) 200-208
- 595) STRICKLAND, G.T., BECKNER, W.M., LEU, M.L.,
O'REILLY, S. : Copper-67 studies in Wilson's
disease patients and their families
Clin. Res. 17 (1969) 396
- 596) STRICKLAND, G.T., BECKNER, W.M., LEU, M.L. : Copper
absorption in Wilson's disease
Clin. Res. 17 (1969) 465
- 597) STRICKLAND, G.T., BLACKWELL, R.Q., WATTEN, R.H.:
Metabolic studies in Wilson's disease: evaluation
of efficacy of chelation therapy in respect to copper
balance
Am. J. Med. 51 (1971) 31-40
- 598) STRICKLAND, G.T., LEU, M.L. : Renal abnormalities in
heterozygotes for Wilson's disease : genes or
copper?
Am. J. Med. Sci. 264 (1972) 157-160

- 599) STRICKLAND, G.T., CHANG, N.-K., BECKNER, W.M. :
Hypersplenism in Wilson's disease
Gut 13 (1972) 220-224
- 600) STRICKLAND, G.T., BECKNER, W.M., LEU, M.L. :
Absorption of copper in homozygotes and hetero-
zygotes for Wilson's disease and controls:
isotope tracer studies with 67-Cu and 64-Cu
Clin. Sci. 43/5 (1972) 617-625
- 601) STRICKLAND, G.T. : Febrile penicillamine eruption
Arch. Neurol. 26 (1972) 474
- 602) STRICKLAND, G.T., BECKNER, W.M., LEU, M.L.,
O'REILLY, S. : Turnover studies of copper in
homozygotes and heterozygotes for Wilson's
disease and controls : isotope tracer studies with
67-Cu
Clin. Sci. 43 (1972) 605-615
- 603) STRICKLAND, G.T., FROMMER, D., LEU, M.L., POL-
LARD, R., SHERLOCK, S., CUMINGS, J.N. :
Wilson's disease in the United Kingdom and Tai-
wan
Quart. J. Med. New Ser. 42 (1973) 619-638
- 604) STRICKLAND, G.T., LEU, M.L. : Wilson's disease. Clinical
and laboratory manifestations in 40 patients
Medicine (Baltim.) 54/2 (1975) 113-137
- 605) SUNDERMAN, F.W. Jr., ROSZEL, N.O. : Method for copper
analysis by atomic absorption spectrometry.
In: Lab. Diagn. of Liv. Dis.; ed. F.W. Sunder-
man and F.W. Sunderman, Jr. (St.Louis)
W.H. Green, Inc. Chapt. 17B (1968) 207-219
- 606) SUNDERMAN, F.W. Jr., HOHNADDEL, D.C., EVENSON, M.A. :
Excretion of copper in sweat of patients with
Wilson's disease during sauna bathing
Ann. Clin. Lab. Sci. 4 (1974) 407-412
- 607) SUSSMAN, W., SCHEINBERG, I.H. : Disappearance of Kayser-
Fleischer rings. Effects of penicillamine
Arch. Ophthal. (Chicago) 82 (1969) 738-741
- 608) SUSSMAN, E.B., STERNBERG, S.S. : Hereditary hemorrha-
gic telangiectasia. A case with hepatocellular carci-
noma and acquired hepatocerebral degeneration
Arch. Pathol. 99/2 (1975) 95-100

- 609) SUTOR, A.H., KETELSEN, U.P.: Hämorrhagische Diathese beim Morbus Wilson. Plasmatische oder thrombocytaire Genese.
Mschr. Kinderheilk. 121/7 (1973) 386-388
- 610) SZELIGA, J. : Współczesne poglądy na patogeneze choroby Wilsona
Pediatr. Pol. 48 (1973) 381-384
- 611) SZULC KUBERSKA, J., RADOMSKA, M., ROSSET, S.O.: W sprawie ujawnienia choroby wilsona po urazach czaszki
Ann. Acad. Med. Lodz. 12 (1971) 167-171
- 612) TABET, M.: Syndrome de De Toni Debre Fanconi au cours d'une maladie de Wilson
J. Med. Liban. 22 (1969) 55-65
- 613) TAKAMIZAWA, M., TORU, M., KOJIMA, T. et al.: An autopsy case of juvenile hepato-cerebral degeneration (non-Wilsonian Inose type) with mental retardation, with special reference to ammonia and amino acids metabolism (author's transl.)
Psychiatr. Neurol. Jap. 75 (1973) 370-382
(Engl. Abstr.) (Jpn.)
- 614) TAPIA, H.R., CAVAZOS, N.: Hepatolenticular degeneration (Wilson's disease): observations in 7 cases and review of the literature
South. Med. J. 63 (1970) 82-89
Ref.: Gen. Abstr. 3 (1970) 657
- 615) TARNOWSKA-DZIDUSZKO, E., WALD, I. : Badania nad zachowaniem siegleju w zwyrodnieniu watrobowo-soczewkowym
Neurol. Neurochir. Pol. 4 (1970) 647-653
- 616) TARNOWSKA-DZIDUSZKO, E., WALD, I. : Study on glial changes in hepato-lenticular degeneration
Pol. Med. J. 10 (1971) 743-749
- 617) TAUXE, W.N., GOLDSTEIN, N.P., RANDALL, R.V., GROSS, J.B.: Radiocopper studies in patients with Wilson's disease and their relatives
Am. J. Med. 41 (1966) 375-380

- 618) TAUXE, W.N., GOLDSTEIN, N.P., RANDALL, R.V., GROSS, J.B.: Copper metabolism in carriers of Wilson's disease: analysis of kinetics of intravenously injected radiocopper as a means of detecting the carrier state
Birth Def. Orig. Art. Ser. 4/2 (1968) 60-63
- 619) TAUXE, W.N., WILLVONSEDER, R., GOLDSTEIN, N.P.: Body retention of injected 67-Cu in patients with homozygous or heterozygous Wilson's disease and in normal subjects. Comparison of whole body counting systems
Mayo Clin. Proc. 49/6 (1974) 382-386
- 620) TERAJIMA, T.: Studies of the copper-induced ovulation in the rabbit, with special reference to the action of D-penicillamine
Acta Obstet. Gynaec. Jap. 18 (1971) 59
- 621) TERAQ, T., OGIHARA, K., MOZAI, T.: Studies on copper metabolism in Wilson's disease
Birth Def. Orig. Art. Ser. 4/2 (1968) 29-34
- 622) THOMPSON, R.A.: Letter: Mannosi dosis and maternal penicillamine therapy
Lancet 1 / 7954 (1976) 312-313
- 623) THOMSON, A.F., BARDECI, C.A., KATZ, S.: Degeneración h pato-lenticular
Arch. Fund. Roux Ocefa 1 (1967) 273-282
- 624) TISHLER, P.V., LAMERIS, N., ROSNER, B.: Dermato-glyphics in Wilson's disease
Am. J. human. Genet. 24 (1972) 22 A
- 625) TIWARY, C.M., RENNERT, O.W., GARNICA, A.: Penicillamine in prevention of symptomatic Wilson's disease: 8 year follow up in two sibs
Indian. Pediatr. 12/2 (1975) 189-193
- 626) TKACHEV, R.A., MARKOVA, E.D., GOTOVTSEVA, E.V., BAUMAN, L.K., BARKHATOVA, A.P., ALIEVA, L.M., IVANOVA-SMOLENSKAIA, I.A.: Patogeneticheskoe znachenie obmennyykh naruchenii pri nasledstvennykh  kstrapiramidnykh zaboлева-niakh
Zh. Nevropatol. Psikiatr. 70 (1970) 512-520
(Engl. Abstr.)

- 627) TKACHEV, R.A., MARKOVA, E.D., GOTOVTSEVA, E.V.:
Printsipy patogeneticheskoi terapii nasledstvennykh
ékstrapiramidnykh zabolevanii
Zh. Nevropatol. Psikiatr. 73 (1973) 513-519
(Engl. Abstr.)
- 628) TKACZEW, R., KANDEL, E., MARKOWA, E. et al.: Dóś
wiadczenia własne w zakresie leczenia chirurgiczn-
go niektórych chorób dziedzicznych układu nerwowego
Neurol. Neurochir. Pol. 3 (1969) 381-383
- 629) TODD, A.P., THORPE, M.E.C., ROSENBER, V.M.: Tissue
copper determinations by neutron activation analysis
J. Clin. Pathol. 20 (1967) 276-279
- 630) TODD, J.R.: Chronic copper toxicity of ruminants
Proc. nutr. Soc. 28 (1969) 189-198
- 631) TÖNZ, O., FURRER, H.U., BANGERTER, U.: Kupferindu-
zierte Hämolyse bei Morbus Wilson
Schweiz. Med. Wschr. 101 (1971) 1800-1802
- 632) TOULOUSE, R., POIRIER, P.Y., DE VILLARTAY, A.,
KERISIT, J.: Maladie de Wilson et grossesse
J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 3/7 (1974)
1057-1062
- 633) TRAUGH, G.: Management of hepatolenticular degeneration
(Wilson's disease)
Arch. Phys. Med. Rehabil. 52/3 (1971) 126-129
- 634) TRELLES, J.O.: Evocaciones neurológicas. Enfermedad
de Wilson
Rev. Neuropsiquiatr. 34 (1971) 227-238
- 635) TROELSTRA, J.A., HOLL, H.: Penicillamine for tubular
dysfunction in Wilson's disease
Lancet 1 (1968) 1094
- 636) TSCHUMI, A., COLOMBO, J.P., MOSER, H.: Die Wil-
sonsche Krankheit in der Schweiz (klinische, ge-
netische und biochemische Untersuchungen)
Schweiz. Med. Wschr. 103 (1973) 89-95, 140-145
- 637) TSO, M.O., FINE, B.S., THORPE, H.E.: Kayser-
Fleischer ring and associated cataract in Wilson's
disease
Am. J. Ophthalmol. 79/3 (1975) 479-488

- 638) TSUDA, M.: A contribution to the morphological study of "atypical glial cells" in Wilson's disease. On the findings with silver impregnation methods
Psychiat. Neurol. Jap. 69 (1967) 38-56 (Jpn.)
- 639) TU, J.B., BLACKWELL, R.Q., FRESH, J.W., WATTEN, R.H.:
Diagnosis and treatment studies of patients in asymptomatic stage of Wilson's disease
Birth Def. Orig. Art. Ser. 4/2 (1968) 114
- 640) TU, J.B., BLACKWELL, R.Q.: Studies on levels of penicillamine induced cupriuresis in heterozygotes of Wilson's disease
Metabolism 16 (1967) 507-513
- 641) TURRINI, P.: Sulle osteoartropatie nella malattia di Wilson
Minerva Ortop. 19 (1968) 669-682
- 642) TZUZUKI, E. et al.: Hepatolenticular degeneration and pregnancy
Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. (Sao Paulo) 31/1 (1976) 35-38 (Engl. Abstr.) (Por.)
- 643) VACHON, A., PALIARD, P., BARTHE, J., GRIMAUD, J.A., PEYROL, M., GAILLARD, L., REISS, TH.:
Les étapes de l'atteinte hépatique de la dégénérescence hépato-lenticulaire: Lésions précoces -hypertension portale et dégénérescence cancéreuse
Lyon Médical 230 (1973) 591-598
- 644) VAKHARLOVSKII, V.G.: Klinicheskie proiavleniia bolezni Wil'sona-konovalova i sovremennye predstavleniia o ee patogeneze
Ter. Arkh. 46/11 (1974) 36-40
- 645) VAKHARLOVSKII, V.G., GAITSKHOKI, V.S., KISELEV, O.I.:
Geneticheskii defekt sinteza tseruloplazmina v poliribosomakh pecheni pri bolezni
Dokl. Akad. Nauk. SSSR 222/3 (1975) 716-719
- 646) VAN DEN HAMER, C.J.A., MORELL, A.G., SCHEINBERG, I.H.:
Physical and chemical studies on ceruloplasmin. IX. The role of galactosyl residues in the clearance of ceruloplasmin from the circulation
J. Biol. Chem. 245 (1970) 4397

- 647) VAUGHAN, D.P., KADERBHAI, R. : Letter: Treatment of Wilson's disease
Brit. Med. J. 4/5995 (1975) 519
- 648) VERITY, M.A., GAMBELL, J.K., REITH, A.R., BROWN, W.J. : Subcellular distribution and enzyme changes following subacute copper intoxication
Lab. Invest. 16 (1967) 580-590
- 649) VICTOR, M. : Neurologic changes in liver disease
Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis. 53 (1974) 1-12
- 650) VIGG, B., LINGAM, P., SAHAY, B.K., RAO, M. : Wilson's disease
J. Assoc. Phys. India 19 (1971) 589-593
- 651) VOKROUHLICKÁ-RÖSSLEROVÁ, O., VODICKOVÁ, L., NERUDA, O. : Pů spevek k objasnen patogeneze osteopatii u Wilsonovy choroby (Hepatolentikulární degenerace)
Vnitřni Lek. 13 (1967) 1018-1022
- 652) VORMITTAG, W., WENINGER, M., HAYEK, H. : Zur Beziehung zwischen Hautleistenverlauf und Morbus Wilson
Humangenetik 18 (1973) 337-340
- 653) VORMITTAG, W., WENINGER, M., WILLVONSEDER, R., WEWALKA, F. : Hautleistenverlauf bei Homo- und Heterozygotie für Morbus Wilson (Hepatolentikuläre Degeneration)
Humangenetik 31/2 (1976) 211-218
- 654) VYMAZAL, J. : K problematice etiopatogeneze a labotatorni diagnostiky syndromu hepatocerebrálních. 1. Biochemické zmeny a neurologická symptomatologie pri jaterni insuficienci
Cesk. Neurol. 33 (1970) 266-270
- 655) VYMAZAL, J. : K problematice etiopatogeneze a labotatorni diagnostiky syndromu hepatocerebrálních. 2. Současné znalosti a predstavy o podstate tzv. hepatolentikulární degenerace (nemoci Wilsonově)
Cesk. Neurol. 34 (1971) 12-18
- 656) WALD, I. : O wystepowaniu dystrofii watrobowo-mozgowej w grupach izolowanych
Neurol. Neurochir. Pol. 19 (1969) 365-368

- 657) WALD, I., GALEWICZ, A., GORSKA, D. : Dabsze badania nad ceruloplazminą w zwyrodnieniu wątrobowo-soczewkowym i wpływem miedzi na aktywność oksydazową ceruloplazminy
Neurol. Neurochir. Pol. 5 (1971) 622-629
(Engl. Abstr.)
- 658) WALD, I., GALEWICZ, A., GORSKA, D. : Further investigations on ceruloplasmin in hepatolenticular degeneration and on the effect of copper on oxidase activity of ceruloplasmin
Pol. Med. J. 11 (1972) 733-739
- 659) WALKER, S. 3d. : The psychiatric presentation of Wilson's disease (hepatolenticular degeneration) with an etiologic explanation
Behav. Neuropsychiatry 1 (1969) 38-43
- 660) WALKER - SMITH, J., BLOMFIELD, J. : Wilson's disease or chronic copper poisoning?
Arch. Dis. Child. 48 (1973) 476-479
- 661) WALLAUER, P., HARBAUER, H. : Zum Verlauf und zur Therapie eines jugendlichen Morbus Wilson
Dtsch. Med. Wschr. 26 (1967) 1187
- 662) WALSHE, J.M. : The physiology of copper in man and its relation to Wilson's disease
Brain 90 (1967) 149-176
- 663) WALSHE, J.M. : Toxic reactions to penicillamine in patients with Wilson's disease
Postgrad. Med. J. (suppl.) 43 (1968) 6-8
- 664) WALSHE, J.M. : Effect of penicillamine on failure of renal acidification in Wilson's disease
Lancet 1 (1968) 775-778
- 665) WALSHE, J.M. : Prophylactic use of penicillamine
New Engl. J. Med. 278 (1968) 795
- 666) WALSHE, J.M. : Wilson's disease
Biochem. J. 111 (1969) 8-9
- 667) WALSHE, J.M. : The liver in hepatolenticular degeneration.
In: Diseases of the liver, 3rd. ed. Schiff, L., Philadelphia - Toronto : Lippincott (1969) 796-814

- 668) WALSHE, J.M. : Some observations on the natural history of Wilson's disease.
Symposium No.5, Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism, ed. by Allan, J.D.,
Raine, D.N.
London : Livingstone (1969) 130-140
- 669) WALSHE, J.M. : Management of penicillamine nephropathy in Wilson's disease. A new chelating agent
Lancet 2 (1969) 1401
- 670) WALSHE, J.M. : Triethylene tetramine
Lancet 2 (1970) 154
- 671) WALSHE, J.M. : Wilson's disease: its diagnosis and management
Brit. J. Hosp. Med. 4 (1970) 90-98
- 672) WALSHE, J.M. : Pregnancy in Wilson's disease
Proceedings of the 3rd. Intern. Symposium on
Wilson's disease, Paris (1973) 20-21
- 673) WALSHE, J.M. : Tutankhamun : Klinefelter's or Wilson's ?
(Tutankhamun)
Lancet 1 (1973) 109-110
- 674) WALSHE, J.M. : Copper chelation in patients with Wilson's disease
Quart. J. of Med., New Ser. XLII (1973)
441-452
- 675) WALSHE, J.M. : Letter: Missed Wilson's disease
Lancet 2/ 7931 (1975) 405
- 676) WALSHE, J.M. : The eye in Wilson's disease
Birth Def. 12/3 (1976) 187-194
- 677) WALTER, H. : Zäruloplasminsystern
Humangen. Bd. I/3 herausg. von P.E. Becker,
Georg Thieme Verlag (1975) 167-172
- 678) WATTEN, R.H., TU, J.B., BLACKWELL, R.Q., HOU, T.Y.:
Contributions of copper balance studies to investigation and management of Wilson's disease
Birth Def. Orig. Art. Ser. 4/2 (1968) 35

- 679) WEBER, P.M., O'REILLY, S., POLLYCOVE, M.,
SHIPLEY, L. : Gastrointestinal absorption of cop-
per : studies with 64-Cu, 95-Zr , a whole-body
counter and the scintillation camera
J. Nucl. Med. 10 (1969) 591-596
- 680) WENDER, M., ADAMCZEWSKA, Z., GRUSZCZYNSKA, U.,
DEZOR, A. : The cerebral copper protein complexes
in hepatolenticular degeneration studied by means
of electron spin resonance technique
Acta Neurol. Scand. 50/6 (1974) 812-815
- 681) WESCH, H., ZIMMERER, J., SCHUHMACHER, J. : Simulta-
neous determination of copper, manganese and zinc
in biological material by means of neutron activation
analysis and chelate extraction
Int. J. appl. Radiat. 21 (1970) 431
- 682) WESOLKOWSKI, J., OSINSKI, Z. : Przypadek zyrodnienia
watrobowa-soczewkowego o szczególnym przebiegu
Psychiatr. Pol. 5 (1971) 239-242
- 683) WESTMORELAND, B.F., GOLDSTEIN, N.P., KLASS, D.W.:
Wilson's disease: Electroencephalographic and
evoked potential studies
Mayo Clin. Proc. 49 (1974) 401-404
- 684) WEWALKA, F. : Morbus Wilson. Einführung in die aktuellen
Probleme (Frühdiagnose und Therapie)
Wien. Z. Inn. Med. 48 (1967) 461-465
- 685) WILBER, J.F. : Alterations of endocrine function in pregnancy
Med. Clin. N. Amer. 52 (1968) 253
- 686) WILBERT, L., HILLMER, T., HUNSTEIN, W., REISERT, P.,
KABOTH, U., CREUTZFELDT, W. : Einfluß
oraler Ovulationshemmer auf klinisch-chemische
Normalwerte
Dtsch. Med. Wschr. 94 (1969) 844
- 687) WILDBERGER, H. : Zentralvestibuläre Funktionsstörungen bei
der Wilsonschen Krankheit (hepatolenticuläre De-
generation)
Schweiz. Med. Wschr. 100/34 (1970) 1457-1458
- 688) WILDHIRT, E. : Therapie chronischer Leberkrankheiten mit
D-Penicillamin
Münch. Med. Wschr. 116 (1974) 217-220

- 689) WILKINS, R.H., BRODY, I.A. : Neurological classics.
XXXVI. Wilson's disease (S.A. Wilson)
Arch. Neurol. 25 (1971) 179-186
- 690) WILLIAMS, A.O. : Studies on azide, caeruloplasmin and copper
in relation to Wilson's disease
Brit. J. Exp. Path. 48 (1967) 180-187
- 691) WILLMS, B., BLUME, K.G., LÖHR, G.W. : Hämolytische
Anämie bei Morbus Wilson (Hepatolentikuläre
Degeneration)
Klin. Wschr. 50 (1972) 995-1002
- 692) WILLVONSEDER, R. : Die Pathophysiologie der hepatolenti-
kulären Degeneration (Morbus Wilson)
Wien. Z. Inn. Med. 54/11-12 (1973) 544-558
(Engl. Abstr.)
- 693) WILLVONSEDER, R., GOLDSTEIN, N.P., MC CALL, J.T.,
YOSS, R.E., TAUXE, W.N.: A hereditary
disorder with dementia, spastic dysarthria, vertical
eye movement paresis, gait disturbance, splenome-
galy and abnormal copper metabolism
Neurology 23 (1973) 1039-1049
- 694) WILLVONSEDER, R., GOLDSTEIN, N.P., TAUXE, W.N.:
Kinetik des radioaktiven Kupfers bei Morbus Wilson
Wien. Z. Inn. Med. 54 (1973) 226-233
(Engl. Abstr.)
- 695) WILLVONSEDER, R., GOLDSTEIN, N.P., TAUXE, W.N.:
Long-term retention of radiocopper (67-Cu) and
the diagnosis of Wilson's disease
Mayo Clin. Proc. 49 (1974) 387-393
- 696) WILSON, D.M., GOLDSTEIN, N.P. : Renal urate excretion in
patients with Wilson's disease
Kidney Int. 4 (1973) 331-336
- 697) WILSON, D.M.: Bicarbonate excretion in Wilson's disease
(hepatolenticular degeneration)
Mayo Clin. Proc. 49 (1974) 394-400
- 698) WILSON, D.M., GOLDSTEIN, N.P. : Evidence for a urate
reabsorptive defect in patients with Wilson's
disease
Adv. Exp. Med. Biol. 41 (1974) 729-737

- 699) WISNIEWSKI, H., SMIALEK, M., SZYDLOWSKA, H. et al.: Quantitative topography of copper in Wilson's disease and in porto-systemic encephalopathy Neuropat. Pol. 5 (1967) 91-103
- 700) WOOD, E.J., SALISBURY, C.M., BANNISTER, W.H.: The binding of copper in human ceruloplasmin Experientia (Basel) 24 (1968) 1193
- 701) WORWOOD, M., TAYLOR, D.M., HUNT, A.H. : Copper and manganese concentrations in biliary cirrhosis of liver Brit. Med. J. 3 (1968) 344
- 702) WYSOCKI, K., OWCZAREK, L., GORSKI, S. et al.: Badania za pomoca miedzi radioaktywnej (Cu-64) w przewleklych chorobach watroby Pol. Arch. Med. Wewnet. 40 (1968) 377-383
- 703) WYSOCKI, K., OWCZAREK, L., GORSKI, S. : Investigations by the use of radioactive copper (64-Cu) in chronic liver diseases Pol. Med. J. 8 (1969) 43-49
- 704) YASUI, M.: Study on the relationship between urinary copper excretion and neurologic symptoms of Wilson's disease J. Wakayama Med. Soc. 23/1 (1972) 101-112
- 705) YOKOI, S., OSUKA, T. : Histochemical and biochemical studies of glycogen in the brain and the liver of hepatic encephalopathy (type Inose), report of two cases Folia Psychiatr. Neurol. Jap. 25 (1971) 163-171
- 706) YOSHIDA, K. et al.: 3 cases of Wilson's disease in adults, with special reference to copper metabolism screening with 64-Cu Clin. Neurol. (Tokyo) 16/7 (1976) 529-535 (Engl. Abstr.) (Jpn.)
- 707) YOSHITOSHI, Y., ODA, T., YAMANE, Y., NAGASE, M., MORI, K., SHIKATA, T. : Renal lesions in Wilson's disease Birth Def. Orig. Art. Ser. 4/2 (1968) 104-108
- 708) YOUNG, S.N., CURZON, G. : Neonatal human caeruloplasmin Biochim. biophys. Acta 336 (1974) 306-308

- 709) ZÜBLIN, W.: Das schwierige Kind
Stuttgart: Thieme Verlag (1967) 36
- 710) EDITOR'S CHOICE : Wilson's disease
New Engl. J. Med. 278 (1968) 392-393
- 711) Clinical neuropathological conference
Dis. Nerv. Syst. 32 (1971) 59-65
- 712) Hepatolenticular degeneration (Wilson's disease)
Wisconsin Med. J. 69 (1970) 105-110
- 713) Copper toxicity, rats and Wilson's disease
Nutr. Rev. 33/2 (1975) 51-53
- 714) Effect of hormones on ceruloplasmin and copper concentrations
in the plasma of the rat
Amer. J. Physiol. 214 (1968) 1152
- 715) Prevention of Wilson's disease
Rhode Island Med. J. 51 (1968) 509
- 716) Prevention of Wilson's disease by penicillamine
Lancet 1 (1968) 1021-1022
- 717) Controversy in Wilson's disease
Brit. Med. J. 2 (1968) 777-778
- 718) Blue Blood: Brit. Med. J. 4 (1967) 435-436
- 719) The Children's Hospital Medical Center Boston, Mass.
J. Pediat. 70 (1967) 652-660
- 720) Lactulose in hepatic encephalopathy
Dtsch. Med. Wschr. 96 (1971) 567-568

NACHTRAG:

- 721) BAYBORA, E., BALCI, S., YALAZ, K. : Juvenil Wilson
hastaligi gösteren iki kardeste klinik bulgular
(Hepatolentiküler dejenarasyon)
Cocuk sagligi ve hastaliklari dergisi 10 (1967) 158
- 722) BRINK, J.K. : A family with vitelliform macular dystrophy.
BEST'S disease
Acta Ophthalmol. (Kbh.) 52/5 (1974) 609-624

- 723) CAGLAR, I., OKUR, M. : Bir hepatolentiküler dejenerasyon vakasi hastaligi 2 (1971) 11
- 724) CANITEZ, T. : Wilson sirozu (hepatolentiküler dejeneresans) vakasi. 6 inci Türk Pediatri Kurumu Semineri. Celik Cild. Matbaasi (Istanbul) (1968) 505
- 725) DASTUR, D.A., MANGHANI, D.K., WADIA, N.H.: "Geographic and genetic aspects and a possible variant of Wilson's disease in India" pres.: at the 2nd Int. Congr. of Neurogenetics (Montreal); A Proc. of the Congr. Exc. Med. 616 (1967) 625
- 726) FELTS, J.H., KING, J.S., BOYCE, W.H. : Nephrotic syndrome after treatment with D-penicillamine Lancet 1 (1968) 53
- 727) GUILAINE, J., BENHAMOU, J.P., MOLAS, G. : Elastome perforant verruciforme chez un malade traité par penicillamine pour maladie de Wilson Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr. 79 (1972) 450-453
- 728) HENNINGSSEN, B., MAINTZ, J., BASEDOW, M. : Nephrotisches Syndrom durch Penicillamin Dtsch. Med. Wschr. 98 (1973) 1768-1772
- 729) IVANOVA - SMOLENSKAIA, I.A. : Some peculiarities attending the metabolism of beta-aminoisobutyric acid in hepato-cerebral-dystrophy Vop. Med. Khim. 13 (1967) 418-421
- 730) JAFFE, I.A., TRESER, G., SUZUKI, Y. : Nephropathy induced by D-penicillamine Ann. Intern. Med. 69 (1968) 549-556
- 731) KNAAPE, H.-H. : Das EEG beim Morbus Wilson Ges. Neuro-Elektrodiagnostik (DDR). 3.Arbeits- u. Fortbild.- Tagung. Eisenach 4.- 8.5.1971
- 732) KOJIMA, T.: Photic and bemegride activation of triphasic waves in portal-systemic encephalopathy Folia Psychiatr. Neurol. Jap. 25 (1971) 173-180
- 733) KRISHNAMACHARI, K.A.V.R., RAO, K.S.J. : Ceruloplasmin activity in infants born to undernourished mothers J. Obstet. Brit. Comm. 79 (1972) 162

- 734) LACHMAN, P.J. : Nephrotic syndrome from penicillamine
Postgr. Med. J. (suppl.) 43 (1968) 23-27
- 735) ÖZKAN, E., PRIFTY, J., TAG, T., AKSOY, M., EKMEKCI, A. : The mode of the different action of chelating agents on the glutathione content of the erythrocytes in hepatolenticular degeneration
Med. Bull. Istanbul 6 (1973) 128
- 736) OSTER, G., SALGO, M.P. : The copper intrauterine and its mode of action
New Engl. J. Med. 293 (1975) 432-438
- 737) PAKSZYS, W. : Use of the kymograph in studies of some motor disorders
Neurol. Neurochir. Pol. 5 (1971) 837-841
(Engl. Abstr.) (Pol.)
- 738) POLVAN, N., BASLO, P. : Bir hepatolentiküler dejenenasyon vakasi
Cerrahpasa Tip. Fak. Mecm. 11 (1971) 202
- 739) STERNLIEB, I. : Cytoplasmic crystals in human hepatocytes
Lab. Invest. 25 (1971) 503-508
- 740) TAUXE, W.N., GOLDSTEIN, N.P., GROSS, J.B., RANDALL, R.V. : Turnover studies of intravenously administered radiocopper in patients with Wilson's disease: effect of D-penicillamine therapy
Birth Def. Orig. Art. Ser. 4/2 (1968) 45

Herrn Professor Dr. med. G. Koch, Direktor
des Institutes für Humangenetik und Anthropolo-
gie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-
Nürnberg, danke ich für die Überlassung des The-
mas und die Beratung bei der Abfassung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Ich, Susanne Dworak, wurde am 21. November 1954 als Tochter des Zahnarztes Dr. Günther Dworak und der Philologin Petra Dworak, geb. Ahrens, in Eutin geboren.

Nach vierjähriger Grundschulzeit von 1961-1965 besuchte ich das Carl Maria von Weber-Gymnasium in Eutin, wo ich im Juni 1973 das Abitur bestand.

Im Sommersemester 1974 begann ich das Medizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Im März 1976 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung, im März 1977 den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, im März 1979 den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Im Mai 1980 legte ich den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Erlangen ab.

